

Strategimøte 5. november 2009:

## Vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner

Program

Oppsummeringer/anbefalinger

Abstrakter

Redaktører:

Liisa Mortensen

Anita Kanestrøm

Preben Ottesen

Susanne Dudman

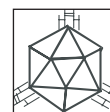
Trygve Tjade

Viggo Hasseltvedt

Gunnar Hoddevik

Inger Sofie Samdal Vik

Ingeborg Aaberge





# STRATEGIMØTE

## VEKTOROVERFØRTE / ZOONOTISKE VIRUSINFEKSJONER

5. NOVEMBER 2009

Fra kl. 10.00

1. etg. Diakonissehuset.

### PROGRAM

### OPPSUMMERING/ANBEFALINGER

### ABSTRAKTER

#### Programkomité:

Liisa Mortensen, Nordlandssykehuset, Bodø  
Anita Kanestrøm, Sykehuset i Østfold, Fredrikstad  
Preben Ottesen, Avdeling for skadedyr, Folkehelseinstituttet  
Susanne Dudman (leder), Avdeling for virologi, Folkehelseinstituttet

Referansegruppen for ekstern kvalitetssikring i virologi og serologi

ISBN 978-82-8082-415-8 trykt utgave  
ISBN 978-82-8082-416-5 elektronisk utgave

## FORKORTELSER

CNS - sentralnervesystem  
CRP - C-reaktivt protein  
CDC – Centers for Disease Control and Prevention  
DF – Dengue feber  
DHF – Dengue hemoragisk feber  
ELISA – Enzyme linked immunosorbent assay  
GF - Gul feber  
HFRS - hemoragisk feber med renalt syndrom  
HLA - human leukocyttantigen  
JE – Japansk encefalitt  
NBC – Nuclear Biological Chemical  
RNA – ribonukleinsyre  
POC - point of care  
TBE – Tick Borne Encephalitis (Skogflåttencefalitt)  
VHF – Viral hemoragisk feber

## INNHOLDSFORTEGNELSE

	Side
Forside.....	1
Liste over forkortelser.....	2
Innholdsfortegnelse.....	3
Programkomité .....	4
Program.....	5
Introduksjon.....	7
Oppsummering og anbefalinger.....	9
 Abstrakter/sammendrag i følge programmet:	
Aktuelle og potensielle virusvektorer i norsk fauna.....	21
Kliniske symptombilder ved vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner.....	33
Analysestrategi ved diagnostikk av vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner.....	43
Diagnostikk av vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner som forekommer i Norge:	
Diagnostikk av Puumalavirus-infeksjon.....	49
Diagnostikk av TBE virus-infeksjon.....	55
Importerte vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner .....	65
Sjeldne eller alvorlige vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner som krever inneslutningsnivå P4.....	75
Sykehusberedskap ved alvorlige vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner .....	103
Påvisning av uvanlige og zoonotiske influensavirus hos mennesker .....	109
Overvåking av vektorbårne/zoonotiske virusinfeksjoner .....	117
Aktuelle og framtidige vaksiner .....	123
Deltakere.....	131

Programkomité:

Susanne Dudman (leder), Liisa Mortensen, Anita Kanestrøm, Preben Ottesen.

## PROGRAM

10.00-10.05: Åpning v/leder av programkomiteen

### **Møteleder del I: Trygve Tjåde**

10.05-10.40: Aktuelle og potensielle virusvektorer i norsk fauna, Preben Ottesen

10.40-10.45: Diskusjon

10.45-11.05: Kliniske symptombilder ved vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner, Arne Broch Brantsæter

11.05-11.10: Diskusjon

11.10-11.25: Pause

11.25-11.45: Analysestrategi ved diagnostikk av vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner, Sirkka Vene

11.45-11.50: Diskusjon

11.50-12.20: Vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner som forekommer i Norge:  
Diagnostikk av puumalavirus, Liisa Mortensen  
Diagnostikk av TBE-virus, Gunnar Hoddevik

12.20-12.30: Diskusjon

12.30-13.15: Lunsj

### **Møteleder del II: Viggo Hasseltvedt**

13.15-13.25: Importerte vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner, Susanne Dudman

13.25-13.30: Diskusjon

13.30-14.10: Sjeldne/alvorlige vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner som krever inneslutningsnivå P4, Åke Lundkvist

14.10-14.20: Sykehusberedskap ved alvorlige vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner, Arne Broch Brantsæter

14.20-14.30: Diskusjon

14.30-14.45: Pause

14.45-14.55: Påvisning av uvanlige og zoonotiske influensa virus hos mennesker, Olav Hungnes

14.55-15.00: Diskusjon

15.00-15.10: Overvåking av vektorbårne/zoonotiske virusinfeksjoner, Hans Blystad

15.10-15.15: Diskusjon

15.15-15.30: Aktuelle og framtidige vaksiner, Hanne Nøkleby

15.30-15.35: Diskusjon

15.35-15.45: Pause

15.45-16.15: Diskusjon, konklusjoner v/møteledere





## Introduksjon:

De årlige strategimøtene har som målsetting å ta opp aktuelle virologiske tema og belyse mikrobiologisk diagnostikk og rådgivning overfor de aktuelle virus. Referansegruppen i virologi/serologi bestemte i 2008 at tema for strategimøtet i 2009 skulle være vektorbårne virussykdommer, ”emerging/reemerging infections” eller zoonoser (infeksjonssykdom som kan smitte fra dyr til menneske). Temaet er høyaktuelt, ettersom globalisering og klimaendringer har økt sannsynligheten for at norske mikrobiologer oftere møter problemstillinger som dreier seg om vektorbårne virus.

Ifølge ordnett.no (Kunnskapsforlaget) oversettes begrepet ”emerging infections” med ”infeksjoner som først er blitt kjent de siste tiår, f.eks. HIV- og Ebola-virusinfeksjoner og Lyme borreliose.” Mange ”emerging viral infections” er vektorbårne og kalles ofte for arbovirusinfeksjoner, da de forårsakes av ”ledddyrbårne virus” (arthropod-borne virus). Begrepet arbovirus oppstod i California fra sjargong brukt i laboratorier i begynnelsen av 1940-tallet (1). Innen mikrobiologi brukes begrepet vektor for alle organismer, inkludert leddyr, som kan fungere som smittebærere og overføre et infeksiosøst agens til en annen organisme.

”Emerging infections” ser ut til å være et økende problem i nyere tid. Mellom 1988 – 2007 ble 80 ”nye” humanpatogene ”emerging” virus oppdaget (2). Blant de medisinske viktigste arbovirus finner man Dengue og West Nile-virus som begge har meget omfattende og vid distribusjon i verden (1,2). Sistnevnte har siden 1999 forårsaket et svært utbrudd som har spredd seg over hele det Nord-Amerikanske kontinent.

Mange nye ”emerging virus” er zoonotiske agens som plutselig erverver evnen til å smitte mellom vertsindivider av en ny art, mens andre nyoppdagete virus har ved undersøkelse av lagrede eldre prøver vist å ha eksistert som humanpatogene agens tidligere uten at det har vært tilgjengelig metode for å påvise dem før. Bedre teknologi for deteksjon av virus har definitivt økt sjansen for å finne slike virus. En viktig faktor til økning av arbovirusinfeksjoner er at det skjer endringer i menneskers aktiviteter som kan gi økt kontakt med vektorer som kan overføre virus. Dessuten skjer det stadig forandringer i human demografi og atferd, og det foregår endringer i infeksjonsimmunitet i populasjoner over tid. Samtidig kan det også finnes årsaker innen virusevolusjon, for eksempel utvikling av mutasjoner, reassortering eller rekombinasjoner.

Mange faktorer kan tenkes å føre til økning i importerte infeksjonssykdommer. Økning i verdenspopulasjon, økning i uorganisert urbanisering, økt internasjonal reise- og handelsvirksomhet, klimaendringer, forandringer i økosystemer og økt utbredelse av vektorer kan øke forekomsten av vektoroverførte virusinfeksjoner (3). Noen av faktorene er det ikke mulig å forhindre f.eks værforhold og mikrobetilpasninger, mens andre kan påvirkes blant annet ved politiske beslutninger og folkehelserettet arbeid.

I Norge har det i de senere år blitt påvist flere tilfeller enn før av viktige importinfeksjoner slik som Dengue, samt at det har blitt importert tilfeller med Chikungunya. Nylig forårsaket et importtilfelle med viremisk Chikungunya-infeksjon fra India et utbrudd i Italia i 2007 (4). Alvorlig forløpende infeksjoner med Dengue hemorragisk feber har også skjedd blant norske turistreisende, hvorav ett tilfelle endte fatalt etter hjemkomst fra Thailand i 2008 (5).

Det finnes svært mange aktuelle arbovirus som er viktige for humanmedisin; av disse nevnes Filovirus, Flavivirus, Arenavirus, Alfavirus, Hantavirus, Nipah- og Hendravirus, Nairovirus (CCHF), dessuten influensavirus. Årets strategimøte omhandlet et stort tema og det ble ikke tid nok til å belyse alle agensene på en møtedag. Komiteen bestemte at rabies ikke kunne prioriteres med fullstendig omtale på grunn av tidsbegrensning. Møtet hadde egne foredrag for agens som forekommer i Norge, mens de fra eksotiske strøk omtales samlet under hovedgrupper for vanlige importvirus og sjeldne virus.

#### Referanser:

1. Kuno G. and Chang GJ. Biological Transmission of Arboviruses: Reexamination of and New Insights into Components, Mechanisms, and Unique Traits as Well as Their Evolutionary Trends. *Clin. Microbiol. Rev.*, Oct 2005; 18: 608 - 637.
2. Mahy B.W.J. Emerging Virus Infections. In *Principles and Practice of Clinical Virology*, Arie J. Zuckerman et al. 6th ed. Chichester, UK 2009. s. 69-81.
3. Sutherst RW. Global change and human vulnerability to vector-borne diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2004 Jan;17(1):136-73.
4. Angelini R, Finarelli AC, Angelini P et al. An outbreak of chikungunya fever in the province of Ravenna, Italy. *Euro Surveill.* 2007;12(36):pii=3260. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3260>
5. MSIS. Dødelig denguevirus-infeksjon etter turistopphold i Thailand. Rapport nr. 9. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2008.

# Oppsummering og anbefalinger

## Resymé over foredragene

### Aktuelle og potensielle virusvektorer i norsk fauna

Flått og mygg er både aktuelle og potensielle virusvektorer i norsk fauna.

Blant flåttartene i Norge er skogflått, *Ixodes ricinus* vektor for virus til mennesker. Skogflåttencefalitt (TBE) er mest aktuelle virussykdom. Hittil er virus registrert i flått på Sørlandet. Flått vil øke sin utbredelse med klimaendringer, spesielt ved forlenget vekstsesong. Det er mulig at taigaflått, *I.persulcatus*, som kan være bærer av RSSE-virus kan spre seg vestover fra Russland via Finland.

Myggarter av slekten *Aedes* og *Culiseta* kan i Norge overføre et sindbis-virus til menneske, og gi Ockelbosyken (bærplukkersyken). Fugler er sannsynlig reservoar. West Nile feber er en sykdom som kan etablere seg i Norge ved global oppvarming. Trekkfugl fra Afrika kan tenkes å bære med seg virus, og liten fuglemygg, *Culex pipiens*, er en mulig vektor. Asiatisk tigermygg, *Aedes albopictus*, har hatt stor spredning siste 30 år. Klimamodeller viser at den kan nå hele Vest-Europa evt. også sørvestlandet i Norge. Myggen kan overføre minst 33 humanpatogene virus, bl.a. Chikungunya og Dengue.

Ulike virveldyr kan påføre mennesker virussykdom direkte, uten vektor. Sjøfugl er aktuell bærer av fugleinfluensa. Klatremus kan være bærer av et hantavirus som forårsaker Nephropatia epidemica. Ulike smågnagere er reservoar for kukopper, som via katter kan smitte mennesker. Vannflaggermus er vanlig i Sør-Norge, og en kan ikke utelukke at rabiesvirus allerede finnes her. Rabies er en konstant trussel mot Norge, og en frykter smitte ved kontakt med infiserte ulv eller mårhunder fra Russland.

### Kliniske symptombilder ved vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner

Vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner er sjeldne i Norge, men forekommer etter smitte både i inn- og utland. Klinisk kan infeksjonene inndeles i fire hovedsyndromer:

1. Feber og myalgi
2. Encefalitt
3. Artritt og utslett
4. Hemoragisk feber

Feber og myalgi er det vanligste sykdomsbildet, med Dengue feber som en typisk representant. Japansk encefalitt, West Nile feber og skogflåttencefalitt er aktuelle sykdommer som gir encefalitt. Blant sykdommer som gir artritt og utslett er ”bærplukkersyken”, som er påvist i Norge, og tropesykdommen Chikungunyavirusinfeksjon. Eksempler på sykdommer som gir hemoragisk feber er Krim-Kongofeber, Lassa feber, Dengue hemoragisk feber, Gul feber og hemoragisk feber med renalt syndrom, inkludert Nephropatia epidemica.

Enkelte zoonotiske virusinfeksjoner kan gi utvikling av respiratorisk distressyndrom. Dette gjelder Hantavirus med pulmonalt syndrom, SARS og fugleinfluensa.

## **Analysestrategi ved diagnostikk av vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner**

Ved valg av analyser for diagnostikk av vektoroverførte / zoonotiske virusinfeksjoner må en ta hensyn til reiseanamnese (geografi), symptombilde, sykdomsvarighet og mulige differensialdiagnoser.

Akutt prøve tatt i 1. sykdomsuke kan være aktuelt for PCR, elektronmikroskopi og dyrkning (fullblod, serum, biopsi, kruster), mens prøver tatt senere er aktuelle for serologi. Det er viktig å kjenne til kryssreaktivitet i de serologiske testene, og mulighet for ”enveis-kryssreaktivitet”. Det må også tas hensyn til analysekostnad.

## **Diagnostikk av vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner som forekommer i Norge**

### **Diagnostikk av Puumalavirus-infeksjon**

Puumalavirus infeksjoner meldes fra alle landets fylker med unntak av Finnmark. Nephropathia epidemica forekommer hyppigst i oktober-april.

Ved akutt influensalignende sykdom med feber, hodepine, mage/ryggsmerter, proteinuri/hematuri bør man tenke på Nephropathia epidemica. Trombocytopeni og forhøyet kreatinin styrker mistanken. Inkubasjonstid er 3-4 uker (2-6 uker).

Diagnostikk baserer seg først og fremst på påvisning av IgM med hurtigtest eller EIA. IgM er positiv i ca. 3 måneder, evt. noe lenger. Også IgG er vanligvis positiv etter 6 dagers sykehistorie. EIA og IFA kan brukes til påvisning av IgG. Kryssreaksjon med andre Hantavirus kan forekomme. RT-PCR er positiv i en relativt kort periode og egner seg derfor ikke til rutinediagnostikk.

Nephropathia epidemica er meldepliktig til MSIS.

### **Diagnostikk av TBE virus-infeksjon**

Tick-borne encephalitis (TBE) er endemisk fra Vest-Europa over Asia til Japan. TBE-virus, som er årsak til infeksjonen, har 3 subtyper som benevnes etter sine hovedutbredelsesområder hvorav den vestlige/sentraleuropeiske subtype (W-TBEV/CEEV) er aktuell i Norge. I nesten alle land i Europa har det vært registrert økt antall tilfeller de siste tiårene.

Kliniske infeksjoner med W-TBEV har som regel et bifasisk forløp. Etter en inkubasjonsperiode på 1-2 uker regnet fra tidspunktet for flåttbitt, kommer den viremiske fasen. Første fase varer i en uke og er klinisk mild med moderat feber og myalgi. Deretter er det en symptomfri periode på 3-4 dager. 1/3 av pasientene går videre til fase 2 med høyere feber enn i fase 1 og nye symptomer og tegn på sentral og/eller perifer nevro-affeksjon.

Samtidig undersøkelse av TBEV-spesifikk IgM og IgG i ELISA både i serum og spinalvæske, er i dag standard laboratoriemetode for å stille diagnosen. Det er uttalte kryssreaksjoner mellom virus i genus Flavivirus, spesielt for IgG men også for IgM. I tilfeller der man får mistanke om at kan være kryssreaksjoner, kan det vurderes å gjøre nøytralisasjonstest. Referansefunksjonen er tillagt Avdeling for virologi ved Folkehelseinstituttet.

Påvisning av virus-RNA er aktuelt når prøven er tatt i den viremiske første fase av sykdommen, og er viktig for å stille differensialdiagnose når en mistenker andre agens som kan gi encefalitt. TBE er meldepliktig til MSIS.

### **Importerte vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner**

Av viktige importerte vektoroverførte virusinfeksjoner omtales Dengue, Chikungunya, Japansk encefalitt og West Nile feber da disse, spesielt Dengue, har en vid utbredelse i verden.

Inkubasjonstid oftest 4-7 (2-14) dager, opptil 16 dager ved Japansk encefalitt. Alle de ovennevnte importvirus kan diagnostiseres enten med viruspåvisning ved PCR i første sykdomsuke eller senere ved deteksjon av spesifikke IgM- og IgG-antistoffer i blod for eksempel ved ELISA.

Det bør hos alle mistenkte tilfeller tas akuttserum og rekonvalesensprøve, men utifra klinisk indikasjon kan også spinalvæske være aktuelt (Jap. encefalitt, West Nile feber) eller vevsprøve/autopsi til PCR. Tolkning av serologisk funn må alltid sees i sammenheng med dato for sykdomsdebut, kliniske opplysninger, reiseanamnese og tidligere vaksinasjon eller påvist infeksjon og man må være klar over at det hyppig forekommer kryssreaksjoner.

Japansk encefalitt og West Nile-encefalitt er meldepliktige til MSIS.

### **Sjeldne eller alvorlige vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner som krever inneslutningsnivå P4**

Ett drøyt 10-talls zoonotiske virus befinner seg i den høyeste biosikkerhetsklassen 4 (BSL-4 eller P4) og skal håndteres ved et laboratorium som har P4 nivå.

Hovedkriteriene for denne klassifisering er:

- 1) infeksjonen forårsaker dødelig sykdom
- 2) høy smittsomhet på laboratorium
- 3) at det i dag ikke finnes effektiv vaksine eller spesifikk behandling

I Europa er de viktigste virus på P4 nivå Crimean-Congo hemorrhagic fever, Lassa feber, Filovirusinfeksjoner (Ebola och Marburg), Nipah, SARS CoV, samt høypatogen fugleinfluensa.

P4 laboratoriet ved Smittskyddsinstitutet i Stockholm er ett av totalt 5 sivile og aktive P4-laboratorier i Europa (øvrige finnes i Hamburg, Marburg, Lyon og Porton Down i England) og diagnostiserer prøver fra de fleste nærliggende land som Norge, Island, Finland, Danmark, Estland og Latvia.

### **Sykehusberedskap ved alvorlige vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner**

Sykehusenes beredskap må inkludere diagnostikk (klinisk og mikrobiologisk), behandling, smittevern (isoleringsrutiner/isolater, personlig beskyttelsesutstyr), logistikk (transport av prøver og pasienter) og varsling.

Nasjonalt kompetansesenter for NBC (Nuclear Biological Chemical) medisin ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål, har landsfunksjon for NBC-skader og kan bidra med rådgivning og støtte ved sykdom forårsaket av biologiske agens som også er aktuelle ved bioterror.

Siden 2000 har det vært ni importerte tilfeller av smittsom viral hemoragisk feber (VHF) i Europa. EUNID anbefaler at virussykdommer med høy smitterisiko (konf. tabell av Brouqui P et al. Lancet Infect Dis 2009) behandles i en høysmitteavdeling som i Norge kun finnes på Ullevål.

### **Påvisning av uvanlige og zoonotiske influensavirus hos mennesker**

Befolkningen vil mangle immunitet mot de fleste ikke-humane influensavirus. Det er flere grunner til at det er viktig å kunne påvise og identifisere influensavirus med zoonotisk opphav:

- For det første fordi de kan forårsake uvanlig og/eller alvorlig sykdom
- For det andre fordi slike zoonoser kan representere det første trinn på veien til en influensapandemi

Oppdagelse av influensa zoonoser avhenger av klinisk årvåkenhet, adekvat diagnostisk primærtesting, fungerende referansetesting og samarbeid med dyrehelsetjenesten.

### **Overvåking av vektorbårne/zoonotiske virusinfeksjoner**

Insidens av utvalgte zoonotiske virusinfeksjoner diagnostisert i Norge overvåkes gjennom meldingssystemet for smittsomme sykdommer (MSIS), samt månedsrapporter om antall positive prøver for ulike agens fra landets medisinske mikrobiologiske laboratorier til Avdeling for virologi, Folkehelseinstituttet.

For agens der det ikke er meldeplikt til MSIS og melding er frivillig basert, er oppgitte tall sannsynligvis langt mindre enn faktiske forekommende antall f.eks Dengue, Chikungunya.

Ved mistenkte tilfeller av hemoragisk feber eller rabies skal diagnostiserende lege i tillegg til melding til MSIS også per telefon varsle kommunelegen og Folkehelseinstituttet.

### **Melding og varsling av vektorbårne/zoonotiske virusinfeksjoner**

Blant de nominativt meldepliktige infeksjoner er Nephropathia epidemica, gul feber, rabies, hemoragisk feber.

Skogflåtencefalitt, Japansk encefalitt, West Nile feber og Nipah/Hendravirus-infeksjoner er nominativt meldepliktige sykdommer under sekkebetegnelsen ”encefalitt”.

### **Aktuelle og framtidige vaksiner**

Mest aktuelle vaksiner i Norge mot zoonotiske virusinfeksjoner er TicoVac som beskytter mot skogflåtencefalitt. Vaksinen kan gis fra ett års alder og det trengs tre doser med gitte intervaller med senere booster doser resten av livet.

Det finnes nå en ny vaksine mot Japansk encefalitt, Ixiaro, som foreløpig bare er godkjent for voksne. Den gis i to doser, men data på langtidseffekt foreligger ikke ennå.

Pandemrix mot pandemisk influensa A(H1N1) variant er dyrket på egg på tradisjonelt vis og inneholder thiomersal som konserveringsmiddel da den kommer i multidosebeholdere. Den inneholder også et adjuvans, AS03, som består av en olje i vann emulsjon med skvalen og vitamin E slik at det brukes redusert antigeninnhold i vaksinen.

Dengue vaksine har vært vanskelig å utvikle grunnet fenomenet ”antibody-dependent enhancement of viral entry”, som innebærer at immunitet mot en Dengue serotype kan predisponere for mer alvorlig sykdom med en annen heterolog dengue serotype. Men nå er det kommet lovende resultater fra kliniske utprøvinger med nye tetravalente vaksiner bygget på levende attenuerte virus.

### **Konklusjoner/anbefalinger**

Stadig flere nye virus oppdages som årsak til ”emerging infections” og mange av disse er vektorbårne. Vektorbårne virus er dertil viktige agens ved importinfeksjoner. Det er risiko for økning i antall importinfeksjoner med økt global reisevirksomhet og handelsaktivitet. Det er derfor viktig at oppmerksomheten økes mot diagnostikk av slike vektorbårne virus. Strategimøtet i 2009 satte derfor fokus på dette problemet.

Det er nødvendig med både mikrobiologisk og klinisk beredskap overfor vektoroverførte virus infeksjoner. Mikinfo (Mikrobiologisk beredskapsnettverk som finnes på adressen <http://mikrobiologi.fhi.no>) er en nyttig kanal for deling av informasjon om utbrudd og diagnostikk for norske mikrobiologer. Oppdatert katalog over tilgjengelige metoder for mikrobiologisk diagnostikk i Norge finnes på Mikinfo, samt lenker til informasjon om analyserepertoar i andre land. Folkehelseinstituttet's Avdeling for virologi er medlem av det europeiske laboratorienettverket ENIVD (European Network for the Diagnostics of ”Imported” Viral Diseases), der målsettingen er å dele informasjon om aktuelle virus og diagnostiske metoder, og deltar i ringtester fra ENIVD og andre.

Det er behov for lett tilgjengelig informasjon om hvor slik spesiell diagnostikk kan utføres. Diagnostikk ved mistanke om vektoroverført virusinfeksjon kan utføres enten ved Avdeling for virologi ved FHI (tabell 1) eller ved Smittskyddsinstituttet i Stockholm (tabell 2). Svært mange aktuelle virus og lav forekomst gjør det nødvendig med samarbeid eksternt også ute i Europa for å ha tilgang til et vidt nok repertoar.

Det er viktig å presisere at nødvendig informasjon om problemstillingen er tilgjengelig når man skal gjøre et analysevalg. Avgjørende for best mikrobiologisk undersøkelse er at informasjon om klinikk, sykdomsdebutdato, reiseanamnese og vaksinasjonshistorikk følger med henvisningen.








































Det er viktig for både klinikere som kommer i kontakt med importvirustilfeller og for medisinske mikrobiologer å ha et årvåkent blikk for at det kan dreie seg om vektorbårne virus infeksjoner. Samtidig er det avgjørende for best mulig håndtering av importvirustilfeller at kunnskapen er tilstede, diagnostisk beredskap foreligger og at kommunikasjonen fungerer.

Importerte vektorbårne virus infeksjoner må tas med blant differensialdiagnosene når det er relevant reiseanamnese med i bildet.

Økt oppmerksomhet er viktig for at vi skal kunne påvise endringer i forekomst av slike sykdomstilfeller blant dyr og mennesker og samarbeide på tvers av fagfelt er nødvendig for å detektere endring i forekomsten hos vektorene. Det er behov for mer forskning spesielt overfor vektorbårne virus som forekommer endemisk i vårt land.



**Tabell 1.** Diagnostikk for aktuelle vektoroverførte virus ved Avdeling for virologi ved Nasjonalt folkehelseinstitutt ([www.fhi.no](http://www.fhi.no))


















































































Virus	IFA	EIA	NT	PCR	SEQ	VI	WB	HIA	RTY
Chikungunya									
Dengue									
Hantavirus (Hantaan, Dobrava, Saarema, Seoul, Sin Nombre)									
Influenza A/H5N1									
Influenza (Seasonal/pandemic/zoonotic)									
Japanese Encephalitis									
Polio									
Puumala				 *					
Sandfly (Cyprus, Naples, Sicilian, Toscana)									
SARS CoV									
Sindbis									
Tick-borne Encephalitis									
West Nile				 *					
Yellow fever				 *					
























\* under etablering

**Abbreviations:** IFA=Immunofluorescence Assay, EIA=Enzyme Immuno Assay, NT=Neutralization Test, PCR=Polymerase Chain Reaction, SEQ=Sequencing, VI=Virus Isolation, WB=Western Blot, HIA=Haemagglutination Inhibition Assay, RTY=Resistance Typing

**Tabell 2.** Diagnostikk av vektoroverførte virusinfeksjoner ved Smittskyddsinstituttet i Stockholm [www.smi.se/diagnostik/virus](http://www.smi.se/diagnostik/virus)

Se priser her: <http://www.smi.se/publikationer/ovriga-publikationer/prislista-for-speciell-diagnostik/>. Vær oppmerksom på at rekvirent mottar faktura direkte.

Virus	IFA	EIA	NT	PCR	SEQ	VI	WB	HIA	EM
Chikungunya									
Crimean Congo HF									
Dengue 1-4									
Ebolavirus									
Hantaviruses PUU, DOB, SAA, TUL, HTN, SEO, SN									
Influenza A/H5N1									
Japanese Encephalitis									
Lassa									
LCMV									
Marburgvirus									
New World Arena virus									
Nipah									
Ockelbo									
Orthopox (Cowpox*, Monkeypox, Variola)									
Rabies									
Rift Valley Fever									
Ross River									
Sandfly Fever (Naples, Sicilian, Toscana)									

SARS CoV									
Sindbis									
Tick-Borne Encephalitis									
West Nile									
Yellow fever									
* Cowpox også ved elektronmikroskopi									

**Forkortelser:** IFA=Immunofluorescence Assay, EIA=Enzyme Immuno Assay, NT=Neutralization Test, PCR=Polymerase Chain Reaction, SEQ=Sequencing, VI=Virus Isolation, WB=Western Blot, HIA=Haemagglutination Inhibition Assay



# ABSTRAKTER



## Aktuelle og potensielle virusvektorer i norsk fauna

Preben Ottesen, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Divisjon for smittevern, avd. for skadedyrkontroll, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo

### Virvelløse dyr (Invertebrater)

#### Flått

Det finnes naturlig ni ulike flåttarter i Norge, men kun skogflåtten, *Ixodes ricinus*, er kjent som vektor for virus til mennesker. Aktuelle virus er i første rekke skogflåttencefalitt (TBEV). Reservoar for viruset er ulike smågnagere, hvorav skogmus av slekten *Apodemus* synes å være ideell bærer. Liten skogmus, *A. sylvaticus*, er vanlig i Norge der TBE er registrert, dvs. langs Skagerrakkysten. Hittil er det registrert at 0,2 – 0,3 % av flåtten på Sørlandet bærer viruset, men flere nye undersøkelser er i gang. Det er ikke usannsynlig at flått i Østfold også kan være bærere. Gjeldende teori er at larver og nymfer av flått må sitte samtidig på verten, slik at nymfer poder inn virus, verten blir viremisk og larvene dermed fanger opp viruset. Denne teorien er omstridt (Mansfield et al. 2009). Flåttene er en av de organismene som sikrest vil øke sin utbredelse med klimaendringer, i særlig grad ved forlenget vekstsesong. Meldinger om at taigaflått, *I. persulcatus*, (bærer av RSSE-virus) har spredt seg vestover fra Russland, bl.a. i Finland, synes foreløpig ikke å true Norge. Det er også usikkerhet om primært dyresykdommen louping ill kan infisere mennesker.

#### Mygg

I Norge finnes det 39 arter av mygg fordelt på 6 slekter. Arter av slekten *Aedes* og *Culiseta* kan om sensommer og tidlig høst overføre et Sindbis-virus som gir den såkalte Ockelbosyken, også kalt bærplukkersyken. Første funn i Norge var i 1982, men den er trolig sjelden i Norge, vanligere i Sverige og Finland. Sannsynlig reservoar er ulike fugler.

West Nile feber er aldri observert i Nord-Europa. Den kan overføres av en rekke myggarter. Fugler er reservoar, og flere trekkfugler fra Afrika kan tenkes å bære viruset med seg hit, men trolig er temperaturen for lav til at viruset kan opprettholde en syklus mellom mygg og fugler, kanskje fordi myggens aktivitetssesong blir for kort (Takken & Knols 2007). Om den kom til Norge, vil liten fuglemygg, *Culex pipiens*, være en mulig vektor, spesielt den urbane varianten *C. p. molestus*. West Nile feber er en av de sykdommer som kan etablere seg i Norge ved klimaendringer.

Asiatisk tigermygg, *Aedes albopictus*, er en art som har spredd seg fra Asia over hele verden de siste 30 år. Den er meget vanlig i Italia og rundt Adriaterhavet, og sprer seg raskt i Spania og Frankrike. Modeller viser at den kan nå hele Vest-Europa og muligens også sørvestlandet i Norge (Schaffner 2009). Den er en nær slektning av gulfebermyggen, og den er vist å kunne overføre minst 33 humanpatogene virus. Den bidro til et utbrudd av Chikungunya i Italia, og man frykter at bl.a. Dengue kan etablere seg i Europa. Gul feber er i dagens situasjon lite sannsynlig.

### Virveldyr (Vertebrater)

En rekke virveldyr kan påføre mennesker virussykdom, men strengt tatt er de ikke vektorer. Dyrene påfører oss sykdom direkte. Etter en diskusjon ble det likevel besluttet å nevne disse kort.

### *Fugler*

Fugleinfluenza var nylig mye i fokus. Ulike sjøfugl som ender og svaner er særlig aktuelle bærere.

### *Flaggermus*

I Danmark er 15 % av sørflaggermus, *Eptesicus serotinus*, bærer flaggermusrabies. Arten finnes ikke i Norge, men i Danmark var også noen vannflaggermus, *Myotis daubentonii*, og damflaggermus, *M. dasycneme*, bærere. Vannflaggermus er vanlig i Sør-Norge, og det er godt mulig at rabiesviruset alt finnes her.

### *Smågnagere*

Musepest, Nephropathia epidemica forårsakes av et Hantavirus som i Norge med sikkerhet bæres av klatremus, *Clethrionomys glareolus*, muligens også rødmus, *C. rutilus*, som fins i Nord-Norge.

Kukopper har dukket opp i Norge igjen fordi yngre mennesker ikke lengre er vaksinert mot kopper. Reservoar er ulike smågnagere som klatremus, liten skogmus og vanlig spissmus. Disse smitter katter som så smitter mennesker. Noen få tilfeller er registrert i Norge (Tryland et al. 1998).

### *Rovdyr*

Rabies er en konstant trussel mot Norge. Rabies kom naturlig til Sør-Finland i 1988, trolig med ulver fra Estland eller Russland. Deretter ble det funnet 49 smittede mårhunder, 12 rødrever, 2 grevlinger, 2 katter, 1 hund og 1 okse. Mårhund er en svartelistet art som er på vei inn i Finnmark. Ulv fra Russland er faktisk ønsket velkomne i Norge for å øke genetisk mangfold i den norsk-svenske stammen. For øvrig forekommer rabies på Svalbard i polarrev, isbjørn og sel.


### *Referanser*

1. Mansfield KL, Johnson N, Phipps LP et al. Tick-borne encephalitis virus – a review of an emerging zoonosis. J General Virology 2009; 90: 1781-94.
2. Schaffner F (ed). 2009. Development of *Aedes albopictus* risk maps. ECDC technical report. Stockholm. 45 pp. (tilgjengelig på <http://www.ecdc.europa.eu/> )
3. Takken W & Knols BGJ (eds). 2007. Emerging pests and vector-borne diseases in Europe. Ecology and control of vector-borne diseases Vol 1. Wageningen Academic Publishers. 499 pp.
4. Tryland M, Myrmel H, Holtet L et al. 1998. Clinical cowpox cases in Norway. Scand J Infect Dis. 30: 301-3.



Lysbilde 1

folkehelseinstituttet



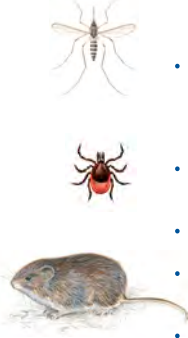
## Aktuelle og potensielle virusvektorer i norsk fauna

Preben Ottesen  
Avd. for skadedyrkontroll  
2009

Lysbilde 2

folkehelseinstituttet

## Aktuelle



- Mygg
  - Bærplukkerysye (=Ockelbosen mm)
  - Myggoverførte encefalitter?
  - Vestnilfeber
  - Dengue, Chickungunya, Gulfeber
- Flått
  - Skogflåttencefalitt (TBE) og andre meningitter, (RSSE),
  - Louping ill, Krim Kongo?
- Fugler
  - Fugleinfluensa, andre influensaer
- Smågnagere
  - Musepest
  - Kukopper
- Andre pattedyr
  - Rabies


Lysbilde 3

folkehelseinstituttet

## 6 slekter, 39 arter mygg i Norge

- *Anopheles*, "Malariamygg", 4 arter
- *Culex*, "Små husmygg", 4 arter
- *Culiseta*, "Store husmygg", 6 arter
- *Coquillettidia*, 1 art (sjelden)
- *Aedes* "Vanlige mygg", 5 arter
- *Ochlerotatus* (tidl. *Aedes*), "Vanlige mygg", 19 arter

Lysbilde 4

 folkehelseinstituttet

## Ockelbosen, (=bærplukkersyken)

- Beskrevet først på 1960-tallet, særlig hos tyttebærplukkere
- I Sverige bare i midtre deler av landet, 60-63°N, likt i Finland og Russland
- Rammer nesten bare voksne personer, sensommer og tidlig høst
- Sindbis-virus
- Fugler er sannsynlig reservoar
- Vektorer er mygg av slektene *Aedes* og *Culiseta*
- Inkubasjonstid 12-36 timer
- Første serologiske funn i Norge 1982
- Utbrudd på Rjukan 1988, 30-40 syke
- Sjelden, men trolig mange asymptomatiske
- I Finland: epidemier med 7 års mellomrom, sist i 2002


Lysbilde 5

 folkehelseinstituttet

## West Nile


- 14 av 33 myggarter i Storbritannia er vist i andre land å kunne inneholde West Nile virus\*
- 11 av disse artene finnes i Norge
  - Innen alle 6 slekter av våre mygg
- Myggarter er spesialister på ulike verter
  - Fugler
  - Amfibier
  - Mennesker
  - Fugler og mennesker
    - *Culex pipiens*, liten fuglemygg, helst på fugler
    - *Culex pipiens molestus*, urban, ganske vanlig i Oslo, også andre byer? Ofte på mennesker
    - *Couillietidia richiardii*, Østfold og Akershus, først oppdaget i Norge 1988 (Tomb, hadde stukket menneske).
    - \* Medlock JM, Snow KR, Leach S 2005. Potential transmission of West Nile virus in the British Isles: an ecological review of candidate mosquito bridge vectors. *Medical and Veterinary Entomology* 19: 2-21.

Lysbilde 6

 folkehelseinstituttet

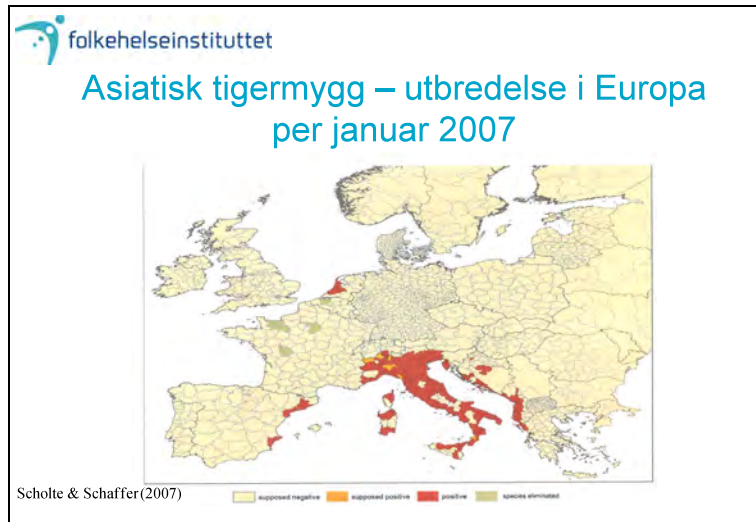
## West Nile feber: fuglemygg, *Culex* spp.

- Virussykdom fra Afrika og Asia
- Dukker oftere opp i Europa
  - Romania 1996, Tsjekia 1997, Volgograd 1999, Israel 2000, Frankrike 2003, 2004.
  - USA 1999, sprer seg raskt vestover, 2003 i de fleste stater



- Fugler er bærere, ulike mygg er vektorer, spesielt liten fuglemygg (*Culex pipiens*)
- Hester er sårbare, 25 % dødelighet
- Barn tåler sykdommen godt, eldre opptil 10 % dødelighet

Lysbilde 7



Lysbilde 8

folkehelseinstituttet

### Kjennetegn

- Trives godt i menneskets nærhet, og er plagsom fordi den også stikker på dagtid
- Kjennes fra malariamygg på korte palper
- Kjennes lett fra norske mygg i samme slekt på sin svarte farge med hvite mønstre.
  - En nær slektning er gulfebermyggen *Ae. aegypti*.

Anopheles: malariamygg

Aedes: ”vanlige” mygg

Lysbilde 9

folkehelseinstituttet

### Historikk

- *Aedes albopictus* stammer fra Asia
- Har de siste tiårene vært det dyr som sprer seg hurtigst i verden
- Oppdaget i
  - Albania 1979
  - USA 1985
  - Brasil 1986
  - Australia og øyer i Stillehavet 1988
  - mange afrikanske land 1990
  - Italia 1990
  - Spania (Barcelona) 1994

Lysbilde 10

folkehelseinstituttet

## Spredning

- Spredningen skjer hovedsakelig gjennom verdenshandel med brukte bildekk
- Små vannansamlinger inni dekkene er ideelle for larvenes utvikling og der de relativt kuldesterke eggene kan overleve over lang tid

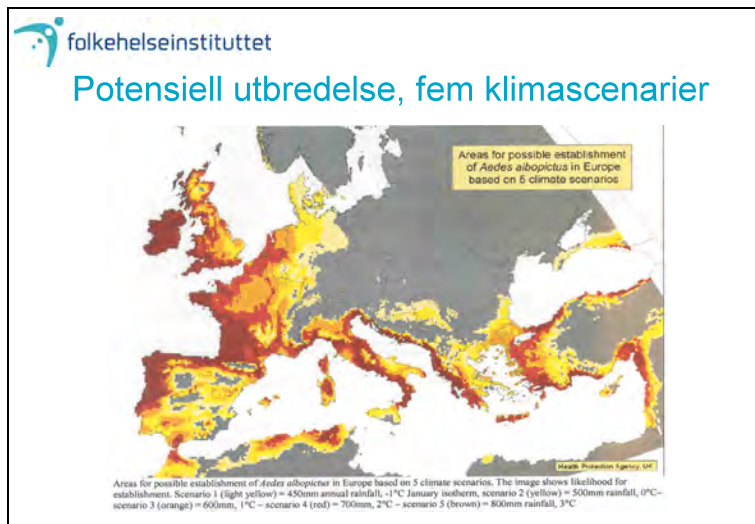
Lysbilde 11

folkehelseinstituttet

## Miljøkrav, scenario 2 – de nest mest tørke- og kuldeadaptere mygg

- Januarisotermen > 0 °C
- Årlig nedbør > 500 mm
- Eggene klekker om våren når temperaturen > 10 – 11 °C og daglengden > 11 – 11,5 timer
- Eggene går i høstdiapause når temperaturen < 9,5 °C og daglengden < 13 – 14 timer
- De fire neste scenarier "strekker" disse verdiene
- Kart av Medlock & Schaffer, basert på parametere fra Medlock et al. 2006, UK, deres scenario 1

Lysbilde 12




Lysbilde 13

folkehelseinstituttet

## Vil *Ae. albopictus* kunne etablere seg i Norge?

- Ikke veldig sannsynlig
- Visse muligheter på Sør-Vestlandet
- Økt sjanse med klimaendringer
- Husk
  - Myggen kan komme, men ikke nødvendigvis virusene

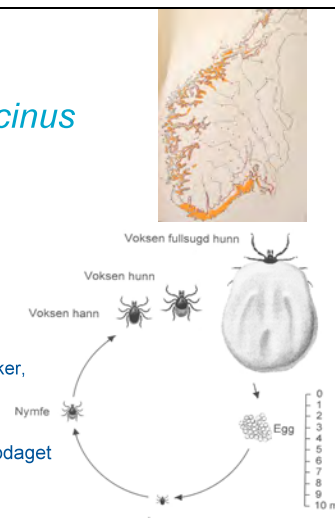


Lysbilde 14

folkehelseinstituttet

## Skogflåtten *Ixodes ricinus*


- Sykdommer:
  - Lymes borreliose
  - skogflåtencefalitt (TBE)
  - anaplasmose
  - tularemi (harepest)
  - Babesiose
  - Rickettsia (Flekktufus)
  - mange dyresykdommer.
- Øker mengden av flått?
  - Elg, rådyr og hjortebestanden øker, flåtten øker i antall
  - Gjengroing av beiteland?
  - Klima?
- Taigaflått (*Ixodes persulcatus*) oppdaget i Finland



Lysbilde 15

folkehelseinstituttet

## Skogflåtencefalitt



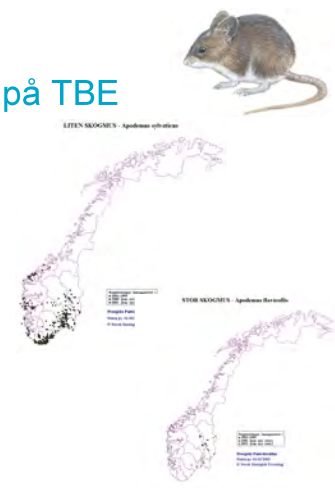
- 3 % får permanente lammelser
- Ca. 1% dør
- 1 – 5 tilfeller per år i Norge, 9 i 2007, 14 i 2008
- 16.5 % av hunder i Aust-Agder smittet
- Sverige: Mild foregående vinter og økt daglig minimumstemperatur denne og forrige høst-vinter-vår gir økning i TBE (36 år serie, Lindgren 1998)

Sverige 2007

Lysbilde 16

folkehelseinstituttet

## Livssyklus på TBE



- Hovedsakelig mellom flått og smågnagere
- Skogmus (*Apodemus*) best vert
- Flått suger blod bare én gang per stadium
- Smågnageren har infeksjon bare noen dager
- Viktigste smitteåte
  - Infiserte nymfer og ikke-infiserte larver må sitte samtidig på vert
  - Amplifikasjon av TBE i verten gjør at larvene også infiseres
  - Larver er MYE mer vanlige enn nymfer
  - Voksne flått går ikke på smågnagere
- Andre angir ikke-viremisk transmisjon som viktigst
  - Transovarialt smittede larver til andre larver
  - Nymfer til nymfer etc.
- Når og hvor opptrer larver og nymfer samtidig?

Lysbilde 17

folkehelseinstituttet

## Forekomst av TBE

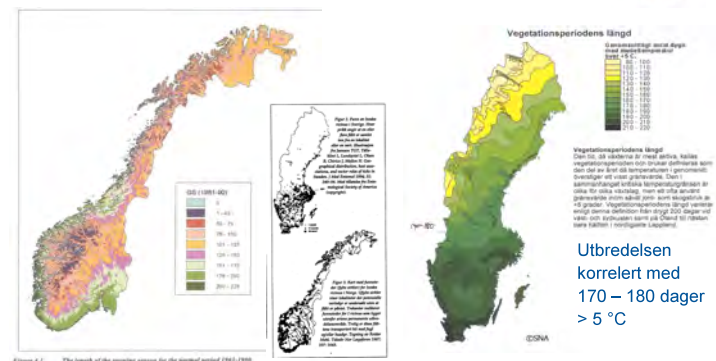
- Larver trenger høyere temperatur enn nymfer for aktivitet
- Jo raskere våren kommer, jo større sjanse for samtidig foring på vert
- Korrigeres for gj. overflatetemperatur i januar

PCA 2: Hovedsakelig "rate of spring warming"

Lysbilde 18

folkehelseinstituttet

## Utbredelse av skogflått

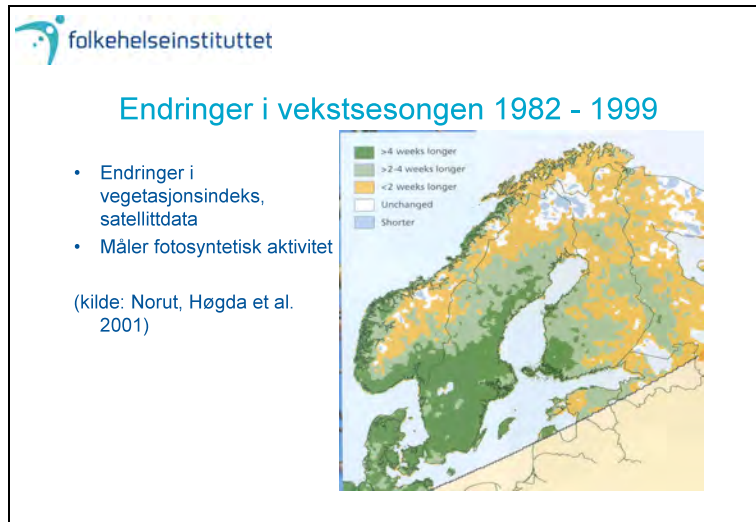


Vegetasjonsperiodens lengde

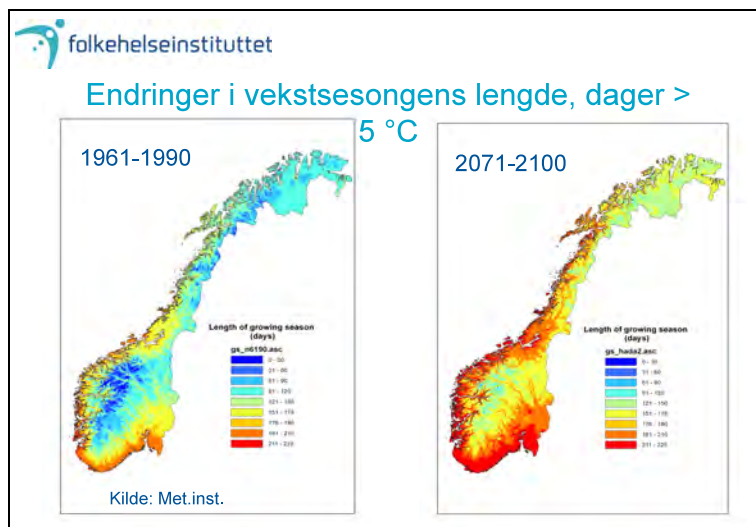
Utbredelsen korrelert med 170 – 180 dager > 5 °C

Figure 4.1 The length of the growing season for the normal period 1961-1990

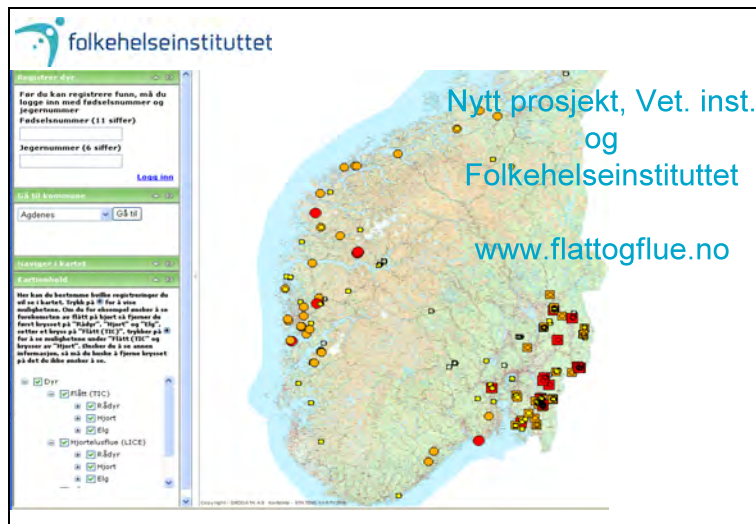
Lysbilde 19



Lysbilde 20



Lysbilde 21



Lysbilde 22

folkehelseinstituttet

## Ville pattedyr og fugler

- Nephropathia epidemica
  - Klatremus, Rødmus?
- Rabies
  - Flaggermus
  - Mårhund, ulv, rev etc
  - Polare dyr, polarrev, ulv, seler etc.
  - Importdyr
- Fugleinfluensa
  - Særlig vannfugler: ender, svaner etc.
- Kukopper
  - Smågnagere
  - Katter
- (Orf (saugranulom))

Lysbilde 23

folkehelseinstituttet

**KLATREMUS - Clethrionomys glareolus**

Populasjoner i Norge: 1. 1980-1990, 2. 1990-1995, 3. 1995-2000, 4. 2000-2005, 5. 2005-2010, 6. 2010-2015, 7. 2015-2020

Prosjekt Pattsjette  
Statistikk pr. 01.02.2002  
© Norsk Zoologisk Forening

**RØDMUS - Clethrionomys rutilus**

Populasjoner i Norge: 1. 1980-1990, 2. 1990-1995, 3. 1995-2000, 4. 2000-2005, 5. 2005-2010, 6. 2010-2015, 7. 2015-2020

Prosjekt Pattsjette  
Statistikk pr. 01.02.2002  
© Norsk Zoologisk Forening

Lysbilde 24

folkehelseinstituttet

## Nephropathia epidemica (= musepest)


- Om klatremus
  - Hovedsakelig planteeter
  - Barskog og løvskog, mest i 3-30 år gammel skog
  - Bol under bakken, 1-10 unger
  - God klatrer
- Mest i smågnagerår
- Mest i september til april
  - Det er da mus trekker inn
- Mest hos menn
- Smitter gjennom sekreter eller ekskreter
- Smitter trolig ikke fra infisert drikkevann

1. HEMNES  
2. HEMNESFELT  
3. HEMNES  
4. HALL  
5. TOSØE  
6. BØY  
7. SØLVIK  
8. HALL  
9. SARKNESLØYV  
10. HEMNES  
11. LILLOMPEK  
12. ILPSØM  
13. SØRUM  
14. LARVAL  
15. SØRUM  
16. HEMNES  
17. SØLVIK  
18. HALL  
19. VIK  
20. SØRUM  
21. HALL  
22. HALL  
23. HALL  
24. HALL  
25. HALL  
26. HALL  
27. HALL  
28. HALL



Lysbilde 25

folkehelseinstituttet



### Kukopper

- Smågnagere reservoar i Norge
- Smitter over til katter (som blir syke)
- Smitter fra katter til mennesker
- Høsten 1994 ble en 37-år gammel kvinne nord for Bergen smittet, uvaksinert for kopper
- Samme høst ble en smittet katt funnet sør for Bergen (urelatert til forrige)
- Undersøkelser av smågnagere på åstedene viste mye kukopper i klatremus, liten skogmus og vanlig spissmus (Tryland et al. 1998)
- Sjelden på kuer, kan lett forveksles med andre sykdommer

Lysbilde 26

folkehelseinstituttet



### Smittedyra kommer

Lysbilde 27

folkehelseinstituttet

### Flaggermusrabies

- Danmark: 15 % av sørflaggermus (*Eptesicus serotinus*) bærer smitte
  - Finnes ikke i Norge
- Noen vannflaggermus (*Myotis daubentonii*; vanlig i Norge) og damflaggermus (*M. dasycneme*; ikke påvist i Norge) var også bærere.
- Fire personer har dødd av flaggermusrabies i Europa
  - Skottland, Finland, to i Ukraina
- Flaggermusrabies kan alt finnes i Norge
- Flaggermusforskere mest utsatt
- Vaksine finnes



Lysbilde 28

folkehelseinstituttet

## Rabies i Finland 1988/89

- Utbrudd i Sør-Finland litt øst for Helsinki
- Infiserte dyr undersøkt
  - 49 mårhunder
  - 12 rødrever
  - 2 grevlinger
  - 2 katter
  - 1 hund
  - 1 okse
- Smitte kom muligens fra Estland eller Russland over isen, kanskje med ulver



Lysbilde 29

folkehelseinstituttet

- Foreløpig langt fra Sør-Finland til Finmark
- Lite tilsig av ulver fra Russland og Finland til Norge – er faktisk ønsket for å hindre innavl av norsk/svensk stamme



Lysbilde 30

folkehelseinstituttet

## Arktisk rabies

- Fjellrev
- Ulver
- Lite i isbjørn og seler

## Kliniske symptombilder ved vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner

Arne Broch Brantsæter, Oslo universitetssykehus, Ullevål, e-post: [Arne.Brantsaeter@uus.no](mailto:Arne.Brantsaeter@uus.no)

### *Innledning/bakgrunn:*

De fleste zoonotiske virusinfeksjoner overføres via artropoder og/eller har reservoar hos gnagere. En rekke virusfamilier er aktuelle, herunder Arena-, Bunya- Filo-, Flavi-, Reo-, Rhabdo- og Togavirus. Blant andre zoonoser med aktualitet de senere år hører fugleinfluenza (Ortomyxovirus) og SARS (Coronavirus).

### *Status i dag:*

Vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner er relativt sjelden i Norge, men forekommer både etter smitte i inn- og utland. Sykdomsbildene er sjelden diagnostiske i seg selv og opplysninger om reise til endemisk/epidemisk område, yrke eller fritidsaktiviteter vil ofte være avgjørende for å tenke på diagnosen.

Infeksjoner med gnagerreservoar og vektorbårne virusinfeksjoner kan grovt inndeles i fire hovedsyndromer: feber og myalgi, encefalitt, artritt og utslett og hemoragisk feber. Et femte syndrom med alvorlig pneumoni og respiratorisk distress kan skyldes direkte smitte fra dyr. Det kan være overlapping i sykdomsbilde mellom disse, og fullt utviket sykdomsbilde ses ikke alltid.

1. Feber og myalgi: Dette er det vanligste sykdomsbildet. Dengue feber er en typisk representant for denne gruppen (vektor *Aedes aegypti*) og sykdommen finnes i de fleste tropiske strøk. Inkubasjonsperioden er 3-14 dager, vanligvis 4-7 dager. Feber, hodepine, rygg- og muskelsmerter og kvalme følger. Et makulopapuløst utslett kan finnes, ofte når feberen faller etter en ukes tid. Mindre alvorlige blødningsfenomener er også vanlig og må skilles fra Dengue hemoragisk feber/sjokksyndrom.
2. Encefalitt: De mest kjente og aktuelle sykdommene i denne gruppen er japansk encefalitt, West Nile feber (begge overført med *Culex*-arter), og skogflåttencefalitt (vektor *Ixodes ricinus*). Inkubasjonstid 3-15 dager. Disse sykdommene starter gjerne med uspesifikke prodromalsyndromer og feber. Etter hvert kan det oppstå tegn på cerebral affeksjon med hodepine, meningisme, nedsatt kognitiv funksjon og koma. Tremor, reflekstap, pareser og kramper kan også ses. Nevrologiske sekveler er ikke sjelden.
3. Artritt og utslett: Eksempler på slike sykdommer er ”bærplukkersyken, forårsaket av en variant av Sindbis-virus (vektor *Aedes*- og *Culex*mygg) og Chikungunyavirusinfeksjon. Førstnevnte er påvist i Norge og har kort inkubasjonstid, 12-36 timer. Leddsmerter, særlig i hender og føtter er vanlig. Etter ca. en uke følger et utslett som starter på trunkus og sprer seg til ekstremiteter. Vanligvis lite almensymptomer og feber. Chikungunyavirusinfeksjon (vektor *Aedes aegypti*) har vært årsak til større utbrudd i Afrika, Asia og Italia de senere år. Inkubasjonstiden er 2-3 dager. Typiske symptomer er feber og kraftige ledsmarter, typisk som migrerende artritt i små ledd. Utslett kommer ofte i forbindelse med fall i feber etter 2-3 dager. Ved begge tilstander kan ledsmertene bestå i mange år.
4. Hemoragisk feber. Eksempler er Krim-Kongo- (vektor *Hyalomma*-flått) og Lassa feber (smitte fra *Mastomys*-mus), Dengue hemoragisk feber (vektor *Aedes*-mygg), Gul feber (vektor *Aedes*- og *Haemagogus*-mygg), hemoragisk feber med renalt syndrom (smitte fra gnagere), inkludert *Nephropathia epidemica*, som sjelden har hemoragiske fenomener og alvorlig forløp. Alle disse tilstandene debuter med feber og myalgier, etter hvert oppstår

kraftigere almensymptomer med f.eks hodepine, svimmelhet, fotofobi, hyperestesi, bryst og magesmerter, kvalme og oppkast. I alvorlige tilfeller følger disseminert blødning, sjokk og CNS-affeksjon.

5. Alvorlig pneumoni/respiratorisk distress:

Aktuelle sykdommer er Hantavirus med pulmonalt syndrom, (reservoar gnagere), sars (reservoar flaggermus?) og fugleinfluensa. Etter en inkubasjonsperiode på opp til ca en uke for SARS og fugleinfluensa, 2-6 uker for Hantavirus, får pasienten feber og almensymptomer. Deretter følger tegn på nedre luftveisinfeksjon, og sykdomsbildet kan være dramatisk med utvikling av respiratorisk distressyndrom.

*Referanser:*

1. Harrison's Principles of Internal Medicine. (17. utg.), New York: McGraw-Hill, 2008
2. Heymann D. Control of Communicable Disease manual (18.utg.), Washington: American Public Health Association, 2004.

Lysbilde 1



## Kliniske symptombilder ved vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner

Arne Broch Brantsæter  
Infeksjonsmedisinsk avdeling og NBC-senteret  
Oslo universitetssykehus, Ullevål

HELSE + SINNET Oslo universitetssykehus

Lysbilde 2

## Innledning

- De fleste zoonotiske virusinfeksjoner overføres via arthropoder og/eller har reservoar hos gnagere
- Zoonotiske virus i stadig utvikling, nye zoonoser oppstår

HELSE + SINNET Oslo universitetssykehus

Lysbilde 3

## Syndromer – vektorbårne/zoonotiske virus

- Asymptomatisk
- Syndromer for vektorbårne virussykdommer
  - Obs. betydelig overlapping i sykdomsbilder
  - 1. Feber og myalgi
  - 2. Encefalitt
  - 3. Artritt og utslett
  - 4. Hemoragisk feber
- Syndrom etter kontakt med dyr
  - 5. Pneumoni/respiratorisk distress

HELSE + SINNET Oslo universitetssykehus

Lysbilde 4

### Syndrom: Feber og myalgi

- Vanligste syndrom
- Dengue-feber mest kjent
  - Inkubasjonsperiode 3-14 dager, vanligst 4-7 dager
  - Feber, hodepine, rygg- og muskelsmerter (breakbone feber), anorexi, kvalme, kutan hypersensitivitet
  - Makulopapuløst utslett (når feberen faller etter ca 7 d)
  - Neseblødning, spredte petekkier, GI-blødning

Oslo universitetssykehus

Lysbilde 5



Dengue feber

Oslo universitetssykehus

Lysbilde 6

### Syndrom: Feber og myalgi

- Vanligste syndrom
- Dengue-feber mest kjent
  - Dengue hemoragisk feber
  - Inkubasjonsperiode 2-7 dager
  - Feber, hodepine, rygg- og muskelsmerter (breakbone feber), anorexi, kvalme, kutan hypersensitivitet
  - Makulopapuløst utslett (når feberen faller etter ca 7 d)
  - Neseblødning, spredte petekkier, GI-blødning
- Andre virus
  - Lymphocytisk choriomeningitt, Bunyamwera, Group C, Tahyna, Oropouche feber, Sandflue feber, Toscana, Punta Toro

Oslo universitetssykehus

Lysbilde 7

## Syndrom: Encefalitt

- Viremi  $\Rightarrow$  invasjon CNS
- Sykdommer: Japansk encefalitt, West Nile feber, TBE
  - Andre: Russian Spring-Summer, Powassan, diverse Equine, La Crosse, Jamestown Canyon, St. Louis
- Prodromalsymptomer: feber, magesmerter...
- Hodepine, meningeale tegn, forvirring, desorientering, koma
- Tremor, reflekstap, pareser, kramper
- Symptomer av varighet uker til måneder

HELSE + SOR-DET Oslo universitetssykehus

Lysbilde 8

## Syndrom: Encefalitt

Eksempel: TBE/skogflåtencefalitt

- Eneste vektorbårne encefalittvirus i Norge
- Inkubasjonsperiode 2-28 dager
- Bifasisk forløp vanlig
  1. Feber, hodepine, muskelsmerter
  2. Encefalittsymptomer: søvnproblemer, forvirring, oppkast, nakkestivhet, pareser
- Sekveler vanlig
- Letalitet i Europa < 1%

HELSE + SOR-DET Oslo universitetssykehus

Lysbilde 9

## Syndrom: Artritt og utslett

Eksempel 1: Sindbis

- Inkubasjonsperiode 12-36 timer
- Utslett:
  - Varer ca. 1 uke, trunkus  $\Rightarrow$  ekstremiteter
  - Makler  $\Rightarrow$  papler  $\Rightarrow$  vesikler
- Artritt: akutt polyartritt, hender og føtter, migrerende, invalidiserende, kan være langvarig
- Lite almensymptomer/feber

HELSE + SOR-DET Oslo universitetssykehus

Lysbilde 10

## Syndrom: Artritt og utslett

Eksempel 2: Chikungunya

- Inkubasjonstid: 2-3 dager
- Feber og kraftige almensymptomer: hodepine, fotofobi, kvalme og magesmerter
- Leddsmerter: migrerende artritt, små ledd, kan vare i mange år (HLA-B27)
- Utslett: når feber faller, etter 2-3 dager, mest uttalt på trunkus, kan flasse, petekkier, neseblødning

HELSE + SDR-DST Oslo universitetssykehus

Lysbilde 11

## Syndrom: Hemoragisk feber



- Aktuelle virus:
  - Ebola, Marburg - zoonoser?
  - Krim-Kongo, Lassa, DHF, Gulfeber, HFRS, m.fl.

HELSE + SDR-DST Oslo universitetssykehus

Lysbilde 12

**ETIDE**  
European Training  
in Infectious Disease  
Emergencies

## *Risk map for Lassa fever*



Courtesy of HPA Special Pathogens Reference Unit, Porton Down UK



Lysbilde 13

**ETIDE**  
European Training  
in Infectious Disease  
Emergencies

## Clinical features of severe Lassa

- **Incubation period:**
- 3 to 21 days
- **early**
- insidious fever
- myalgia, headache
- conjunctivitis
- sore throat
- cough
- vomiting/diarrhoea
- **Intermediate**
- Non-pitting face and neck oedema
- nerve deafness (5%)
- pericarditis (1%)
- meningitis
- **late**
- abortion (65%)
- haemorrhage +/- multi-organ failure (15%)

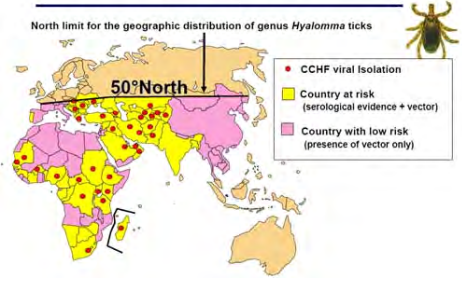
Lysbilde 14

**ETIDE**  
European Training  
in Infectious Disease  
Emergencies

## Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF)

CCHF: geographic distribution

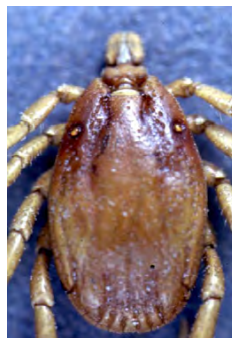
North limit for the geographic distribution of genus *Hyalomma* ticks



• CCHF viral isolation

• Country at risk (serological evidence + vector)

• Country with low risk (presence of vector only)




Lysbilde 15


**ETIDE**  
European Training  
in Infectious Disease  
Emergencies

## CCHF: clinical picture

- Incubation period 1-13 days (shorter if tick bite, longer if blood contact)
- sudden onset of fever, myalgia, dizziness, neck pain and stiffness, headache, sore eyes and photophobia.
- petechial rash, echymoses, other hemorrhagic symptoms 3-6 days after onset of clinical signs
- Death occurs in second week
- CFR 30%




## Lysbilde 16

**ETIDE**  
European Training  
in Infectious Disease  
Emergencies 


### **Hantaviruses**

**Hemorrhagic fever w. renal syndrome (HFRS)**


- found throughout the world, also in Europe
- carried and transmitted by rodents
- Transmission by contact or droplets



Seoul virus (SEO)




Hantaan virus (HTN)  
Dobrava virus (DOB)



Puumala virus (PUU)

## Lysbilde 17

**ETIDE**  
European Training  
in Infectious Disease  
Emergencies 

### **Clinical picture HFRS**

- a sudden onset of fever and chills
- a febrile phase lasting 3-5 d.
- a following hypotensive phase lasting from a few hours to 2 d.
- a subsequent oliguric phase of a few days to two weeks
- a polyuric phase leading to convalescence
- 1 - 35% fatality

## Lysbilde 18

### **Nephropathia epidemica**

- Mildere form av HFRS
- Inhalasjon av støv fra gnagere
- Inkubasjonsperiode 2-6 uker
- Asymptomatisk sykdom vanlig
- Første fase: Feber, influensaliknende symptomer, rygg- og/eller magesmerter, oppkast, diaré, faryngitt og hodepine.
- Symptomer på akutt nyreaffeksjon: ømhet nyrelosjer, oliguri, proteinuri og mikroskopisk hematuri.
- Sjelden meningoencefalitt, lungeaffeksjon og lett hepatitt.

HELSE + SINNETOslo universitetssykehus

Lysbilde 19

**Syndrom:**  
**Alvorlig pneumoni/respiratorisk distress**

- Hantavirus pulmonalt syndrom
- Fugleinfluensa
- Sars

HELSE + SYKEHUS Oslo universitetssykehus

Lysbilde 20

***Hantavirus pulmonary syndrome (HPS)***

- North and South America (first discovered in four corner area ("4 corner disease"))
- Reservoir - different new world rodents
- Transmitted by aerosolized rodents urine, droppings, saliva, or nesting materials.
- No human-to-human transmission except for Andean HPS

Lysbilde 21

**SYNDROMIC PRESENTATION** **ETIDE**  
European Training  
in Infectious Disease  
Emergencies

**HPS** **CLINICAL COURSE**

HPS

DAY 3 - 5  
EARLY STAGE

DAY 4 - 10  
LATER STAGE

**SIGNS ON ADMISSION**

- Tachypnea, tachycardia, hypotension
- Crackles/ rales on lung examination
- **LAB:** Low albumin, elevated hematocrit, Elevated WBC, Platelet < 150,000

**EARLY STAGE**

- Fatigue, fever, myalgia, headache
- **Other symptoms (~50%)**  
dizziness, chills, nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain

Lysbilde 22

**SYNDROMIC PRESENTATION HPS** **CLINICAL COURSE** **ETIDE**  
European Training in Infectious Disease Emergencies

```

    graph TD
      HPS[HPS] --> Early[DAY 3 - 5 EARLY STAGE]
      HPS --> Late[DAY 4 - 10 LATER STAGE]
  
```

**LATER STAGE**

- 4 - 10 days after initial signs
- Coughing and shortness of breath
- Rapidly progressive, non-cardiogenic pulmonary edema  
=> Severe lung-edema/ free fluid in retro peritoneal space  
=> Severe hypotension
- Hospitalization/ ventilation required within 24 hours

Lysbilde 23

**SYNDROMIC PRESENTATION HPS** **IMAGING** **ETIDE**  
European Training in Infectious Disease Emergencies

**CHEST X-RAY:**

**Bilateral** interstitial/ alveolar infiltrates  
Moderate to rapid progression  
Pleural effusion, **Normal** heart size

**DD ARDS:** More central in HPS  
More common: Kerly B Lines  
Peribronchial cuffing

Source: Dr. J. Kariell from State University

Lysbilde 24

**Influenza H5N1**

- Nærkontakt fjærkre /annen syk person
- Inkubasjonstid 2-4 (8d)
- Feber
- Hoste
- Dyspné

- Høy dødelighet (59%)

HELSE + HØR-ØYET Gambotto A, Lancet, 26 April 2008 Oslo universitetssykehus

## **Analysestrategi ved diagnostikk av vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner**

Sirkka Vene, Virologiska avdelningen, Smittskyddsinstitutet, SE-171 82 Solna, Sverige.

E-post: [sirkka.vene@smi.se](mailto:sirkka.vene@smi.se)

Vilka analyser som kan vara aktuella vid frågeställningen vektoröverförda/zoonotiska virusinfektioner bestäms av flera faktorer. Särskilt när det rör sig om mera sällsynta diagnoser har remitterande läkare inte alltid de specialkunskaper som behövs, utan det diagnostiska valet görs av laboratoriet som tar emot provet. I Sverige har vi på SMI en fördel i att alla mera ovanliga analyser görs på ett och samma laboratorium, vilket ger oss en unik erfarenhet när det gäller dessa infektioner. Bland annat bör följande tas i beaktande:

Geografi- har patienten endast varit hemma veckorna före insjuknandet eller finns resor till andra länder i anamnesen?

Symtom - har patienten utslag, encefalit, symtom från lever, njurar eller andra organ?

Sjukdomsduration - hur länge har patienten varit sjuk vid provtagningen?

Differentialdiagnoser – vilka agens kan ge liknande symtombild?

Lämplig analys (påvisning av virusantigen/nukleinsyra eller specifika antikroppar) kan sedan väljas med utgångspunkt från den information som erhållits.

Dessutom måste hänsyn tas till analyskostnaden – förfinade analyser till hög kostnad är inte alltid det som efterfrågas och inte heller alltid det som tjänar patienten bäst.

Ett praktiskt exempel avseende denguediagnostik presenteras.

Lysbilde 1

**Analysestrategi**  
ved diagnostikk av  
vektoroverførte/zoonotiske  
virusinfeksjoner

Sirikka Vene



SMITTSKYDDSSINSTITUTET  
*Swedish Institute for Infectious Disease Control*

Lysbilde 2

Geografi- har patienten endast varit hemma  
veckorna före insjuknandet eller finns resor till  
andra länder i anamnesen?

Symtom - har patienten utslag, encefalit,  
symtom från lever, njurar eller andra organ?

Sjukdomsduration - hur länge har patienten  
varit sjuk vid provtagningen?

Lysbilde 3

Differentialdiagnoser – vilka agens kan ge liknande  
symtombild?

Lämplig analys - påvisning av  
virusantigen/nukleinsyra eller specifika antikroppar?

Hur bråttom är det?

Lysbilde 4

### Diagnostiska möjligheter

- Akutprover
  - Helblod, serum, ev. krustor el. biopsier undersöks med PCR (EM, odling/isolering), men de flesta proverna är för sent tagna.....
- Senare prover
  - Serum för antikroppsbestämning (IgM & IgG)

Lysbilde 5

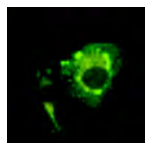
### Diagnostik av hantavirus

Diagnostisk komplikation inhemsk/importerad:

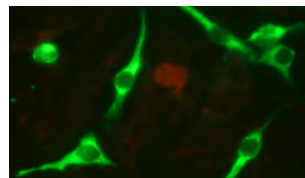
- Relativt lång inkubationstid
- Korsreaktivitet eller inte? ("envägs kors")
- Vilket antigen och vilken typ av test? (Brett reaktiv eller specifik?)

Lysbilde 6

### Flavivirus-serologi med immunfluorescens



JE



Dengue

Lysbilde 7

Antikroppsutveckling hos norsk patient med TBE

Patienten fåstingbiten i Norge mitten augusti 1998, insjukn 31.8

Rest i Kina mars 1998, flera resor före det.

Prov till SMI med frågeställning japansk encefalit.

	980911	981103	990318	
TBE IgM Titer	Positiv ≥20.000	Positiv 2000	(Positiv) 200	
TBE NT	10	20	40	- stigande
Dengue IF	10240	5120	640	- avtagande
Jap.enc. IF	5120	2560	e.t.	- avtagande

Lysbilde 8

### Serologi vid Japansk encefalit (IF)

Prov:		Ser d 4	Liq	Ser d 12	Liq
JE	IgM	160		640	
	IgG	40	≤2	160	16
Den	IgM	<10		<10	
	IgG	20		20	
EBV VCA					
	IgG	320	2	320	2

Lysbilde 9

### Differentialdiagnoser till importerade vektorburna virus

- Malaria
  - >90% av misstänkta VHF är malaria
- Rickettsioser/Q-feber
  - diff. diagnoser till dessa t. ex tularemi & brucellos
- Influensa
- Leptospiros
- Mässling
- Akut HIV



Lysbilde 10

Dessutom måste hänsyn tas till analyskostnaden:

Förfinade analyser till hög kostnad

- är inte alltid det som efterfrågas
- är inte heller alltid det som tjänar patienten bäst

Lysbilde 11

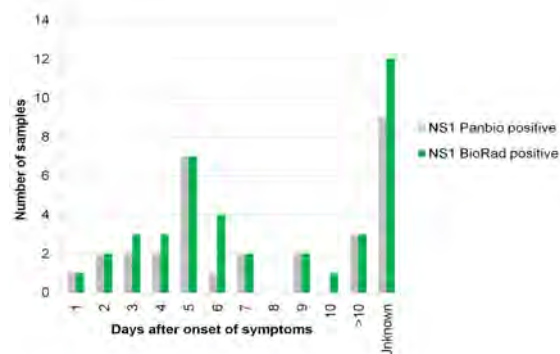
Ännu bättre denguediagnostik?

- Nya metoder för snabb diagnostik av akut dengue
- Dengue-infekterade celler uttrycker NS1 på cell-ytan
- NS1 protein kan detekteras i serum fr.o.m. dag 1-korrelation med viremi
- Försöksvis användning SMI (2 olika tillverkare) <http://www.panbiodengue.com/page/immune-response>

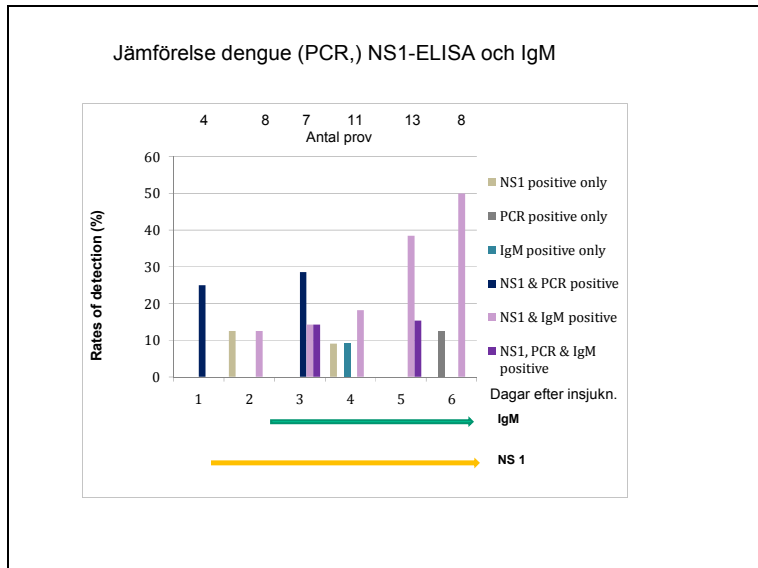
Pan-E Dengue Early ELISA (PanBio)

Lysbilde 12

Jämförelse mellan NS 1-ELISA från Panbio och BioRad



Lysbilde 13



Lysbilde 14

Antikroppar mot flavivirus efter infektion/vaccination

Prov nr	Dag		ELISA TBE	TBE	HI DEN	YF	NT TBE
1	0	Vacc 1					
		+ prov	454	10	80	320	neg
2	10	Vacc 2					
		+ prov	490	10	80	320	neg
3	50	Vacc 3					
		+prov	>1000	40	320	>1280	neg
4	75	prov	>1000	80	320	>1280	40

## **Vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner som forekommer i Norge:**

### **Diagnostikk av Puumalavirus-infeksjon**

Liisa Mortensen, Avdeling for laboratoriemedisin, Nordlandssykehuset  
Liisa.Mortensen@nlsh.no

Puumalavirus hør til genus Hantavirus i familien Bunyaviridae som hører til Arbovirusgruppen. Dette er en heterogen gruppe med > 500 virus, som hovedsakelig har insekter som vert og hvor kun få virus er patogene for mennesker. Hantavirus har imidlertid gnagere som vert. Gnageren, som er infisert blir ikke selv syk, men skiller ut virus i ekskretter/sekreter lenge, kanskje resten av sitt liv.

Hantavirus er sfæriske, membrankledde enkeltrådede og tredelte RNA virus med to glykoproteiner, en RNA polymerase og et nukleokapsidprotein.

#### *Epidemiologi*

Hantavirus forekommer over hele verden og hver species har sin spesifikke gnager som vert. Puumalavirus er det Hantavirus, som forekommer i Norge og resten av Nord- og Vest-Europa. Bærer for Puumalavirus er klatremus (*Myodes* (tidligere *Chlethrionomys*) *glareolus*). Spredning av klatremus i Norge er hele landet med unntak av Finnmark.

#### *Infeksjon*

Puumalavirus forårsaker Nephropathia epidemica, som er en mild form for Hemorrhagisk feber med renalt symptom, HFRS, som i andre verdensdeler er en alvorlig sykdom med høy mortalitet.

*Smittemåte* Inåndning av virusholdige sekreter/ekskreter fra smittet gnager. Typiske smittesituasjoner er rydding på loft/kjeller med muselort, arbeid med ved, gått i marka. Person til person smitte forekommer ikke.

*Inkubasjonstid* er 3-4 uker (2-6 uker). Varighet av viremi er usikkert.

*Risikogrupper.* Skogsarbeidere, jegere, gårdbrukere, soldater. Menn : kvinner = 2:1. Gjennomsnittsalder 20-40 år. Sjelden hos barn. Ved infeksjon hos gravide er intrauterin infeksjon ikke beskrevet. Røyking er en risikofaktor.

*Symptomer.* Akutt sykdomsdebut med influensalignende sykdom, feber, hodepine, rygg- og magesmerter, myalgi, oppkast/diarre, hodepine, synsforstyrrelser, CNS- symptomer, lungesyntomer, blødningstendens. Typisk triade: feber, hodepine og trombocytopeni.

*Laboratoriefunn.* Forhøyet CRP og kreatinin, leukocytose, anemi, trombocytopeni, proteinuri, hematuri.

*Forløp.* Godartet. 5% trenger dialyse. Mortalitet på 0,5%. (blødning i hypofysen?) Pasienter med vesstype HLA B 8 har mer alvorlig sykdomsbilde. Barn har et mildere sykdomsforløp. Kun 20-30% oppsøker lege.

#### *Patogenese*

Patogenesen er lite kjent men endotelceller i karvegger og makrofager kan synes å være lokalisasjon for virusreplikasjon. Hantavirus forårsaker ikke signifikante patologiske effekter slik at immunmekanismer kan forklare den komplekse patogenesen ved HFRS.

### *Diagnostikk*

Påvisning av IgM og/eller IgG antistoff i serum. Serologi positiv > 95%, hos tilnærmet 100% etter 6.sykdomsdag. Hos en liten andel av pasientene kan immunresponsen komme litt senere slik at prøver som er tatt tidligere enn etter 6 dagers sykdom kan være falsk negative.

### *EIA*

Påvisning av IgG /IgM. IgM er positiv i ca 3 måneder. Kommersielle tester fra flere produsenter.

### *POC-tester*

Immunkromatografiske hurtigtester med optisk avleser. Påviser IgM. Sensitivitet 97-100% og spesifisitet 97-99%.

### *IFA*

IgG antistoff kun mot virusets nukleokapsidprotein opptrer i akuttstadiet og kan brukes diagnostisk da disse antistoffer gir granulær fluorescens i IFA i motsetning til diffust fluorescensbilde i rekonvalesensstadiet, da også IgG antistoff mot glykoprotein er tilstede.

### *Immunoblot*

Brukes for nærmere identifisering av virus. På grunn av høy kryssreaktivitet brukes rekonvalesenssera.

### *RT-PCR*

Testen er for lite sensitiv for rutinediagnostikk. Hos < 2/3 kan virus påvises i akuttstadiet. Kan brukes i forbindelse med genetisk karakterisering av virus.

Sykdommen er nominativt meldepliktig til MSIS.

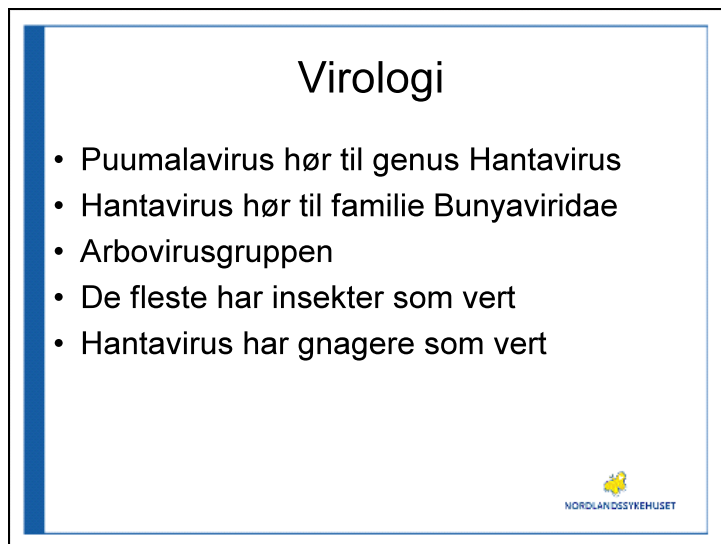
### *Referanser:*

1. Settergren B. Clinical Aspects of Nephropathia Epidemica (Puumala Virus Infection) in Europe : A review. Scand.Journal of Infect. Dis. 32, 125-132, 2000
2. Hujakka H., Koistinen V., Eerikäinen P. et al. New immunochromatographic Rapid Test for Diagnosis of Acute Puumala virus Infection. Journal of Clinical Microbiology, June 2001
3. Vapalahti O., Mustonen J., Lundkvist Å. et al. Hantavirus infections in Europe. The Lancet infectious diseases vol 3 October 2003

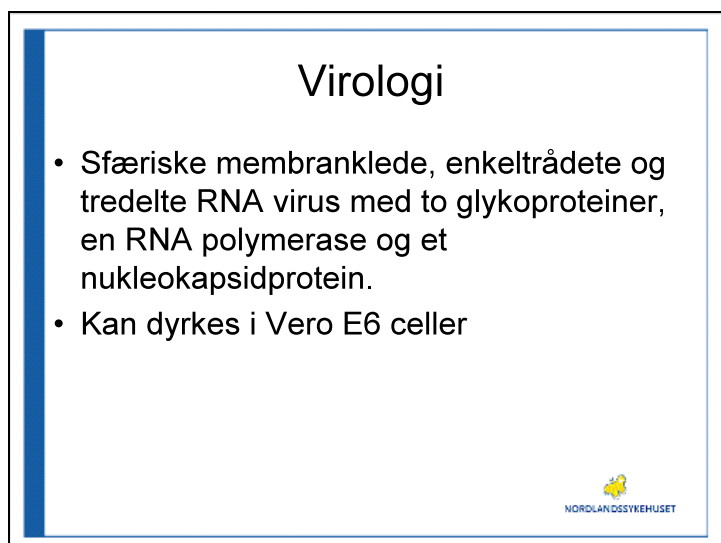
Lysbilde 1



Lysbilde 2




Lysbilde 3



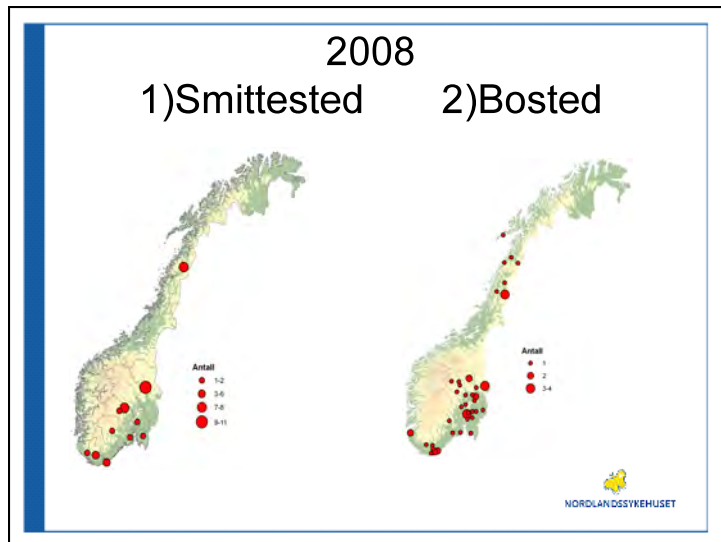
Lysbilde 4

## Puumalavirus

- Den nordeuropeiske variant av Hantavirus
- Forekommer i hele Europa unntatt helt syd og helt nord
- Vert er klatremus (*Myodeus glareolus*)
- Forårsaker Nephropathia epidemica




Lysbilde 5



Lysbilde 6

## Nephropathia epidemica


- Smittemåte: Innånding av virusholdige sekrete/exkreter
- Inkubasjonstid 3-4 uker (2-6 uker)
- Virusreplikasjon skjer sannsynligvis i endotelceller i karvegger og makrofager



Lysbilde 7

## Nephropathia epidemica

- Akutt influensalignende sykdom
- Feber
- Hodepine
- Myalgi
- Rygg-/magesmerter
- Synsforstyrrelser
- Symptomer fra CNS




NORDLANDSSYKEHUSET

Lysbilde 8

## Laboratoriefunn

- Forhøyet CRP og kreatinin
- Trombocytopeni, anemi, leukocytose
- Transaminasestigning
- Proteinuri, hematuri




NORDLANDSSYKEHUSET

Lysbilde 9

## Forløp

- Benignt forløp (kun 20-30% oppsøker lege)
- Pasienter med vevstype HLA B8 har mer alvorlig sykdomsforløp
- 5% trenger dialyse
- 0,5% mortalitet




NORDLANDSSYKEHUSET

Lysbilde 10

## Diagnostikk

- Påvisning av IgM/IgG
- EIA
- POC
- IFA
- Immunoblot
- RT-PCR



NORDLANDSSYKEHUSET



## Diagnostikk av Tick-borne encephalitis virus (TBEV) – infeksjon.

Gunnar Hoddevik, Avdeling for virologi, Folkehelseinstituttet.  
gunnar.hoddevik@fhi.no

### *Infeksjonens utbredelse, klinisk forløp, immunrespons og virologi:*

Tick-borne encephalitis (TBE) er endemisk i store områder, fra Vest-Europa over Asia til Japan. TBE-virus, som er årsak til infeksjonen, har 3 subtyper som benevnes etter sine hovedutbredelsesområder: den vestlige/sentraleuropeiske (W-TBEV/CEEV), den sibirske (S-TBEV) og den fra det fjerne østen (FE-TBEV). De siste årene har en sett at subtyper har vært årsak til sykdom etter lokal smitte i uventede geografiske områder. Det har også vært en økning i antall meldte tilfeller. Unntaket er Østerrike hvor det har foregått en systematisk vaksinasjon siden 1981 og hvor insidensen har sunket til et lavt nivå. Gjennomgått infeksjon gir livslang immunitet mens immunitet etter fullvaksinasjon ( $\geq 3$  doser) krever booster ca. hvert 3-5 år. Vaksinen gir ikke full beskyttelse. Infeksjon forekommer hos personer som angivelig er fullvaksinert og hos disse er diagnostikken utfordrende på grunn av svakere og forsinket IgM-respons. Immunresponsen er sekundær og IgG har høyere titer og bindingsstyrke i prøver som er tatt tidlig i forløpet sammenlignet med uvaksinerte (1). I dag meldes totalt ca. 15000 tilfeller per år i verden. Flere av de landene hvor infeksjonen forekommer har ikke optimale meldesystemer. Dessuten er det flest subkliniske tilfeller, så det reelle antall infeksjoner er vesentlig høyere. For W-TBEV er subkliniske tilfeller angitt til 60-70 %. Eldre pasienter ( $> 60$  år) er mer utsatt for å få alvorlig sykdom. Smitten overføres med flått. W-TBEV overføres med *Ixodes ricinus* mens S-TBEV og FE-TBEV overføres med *Ixodes persulcatus*. Hovedreservoaret er smågnagere. Det er beskrevet smitte etter konsum av upasteurisert geitemelk. Direkte smitte mellom mennesker er ikke rapportert.

Det vanlige kliniske forløpet av infeksjonen er angitt å være forskjellig for de 3 subtypene. Infeksjon med W-TBEV-infeksjon er best studert, men inkubasjonstider, tidsrom med viremi og immunrespons antas å være ganske like og de serologiske testene påviser infeksjon med alle subtypene.

- Symptomatiske infeksjoner med W-TBEV har ofte et bifasisk forløp i det akutte stadium. Etter en inkubasjonsperiode på 1-2 uker etter flåttbittet kommer første fase med symptomer som minner om mild influensa med moderat feber og myalgi. Dette er den viremiske fasen som varer i ca. 1 uke. Ofte påvises trombo- og leukocytopeni. Etter en symptomfri periode på 3-4 dager vil ca. 1/3 av pasientene gå videre til fase 2 med symptomer og tegn på sentral eller perifer nevro-affeksjon; meningitt, meningoencefalitt, meningo-encefalomyelitt og radikulitt. Både vertsfaktorer og mutasjoner i viruset kan ha betydning for den betydelige individuelle forskjellen i det kliniske forløpet. Symptomene kan vare i flere måneder eller bli permanente i alvorlige tilfeller. Dødeligheten er angitt til 1-2 %. I den første fasen har pasienten viremi som går over når immunresponsen kommer i gang. Ca. 1 uke etter at de første symptomene viser seg kan spesifikt IgM påvises i serum. Titeret når som regel sitt maksimum i begynnelsen av fase 2 og synker til ikke påvisbare verdier i løpet av ca. 1 år. IgG kan påvises fra like før fase 2 og når sitt maksimale titer i løpet av ca. 6 måneder og holder seg høyt i mange år. Om infeksjonen sprer seg til CNS, vil det i løpet av noen uker også komme en IgM og IgG-respons i spinalvæsken. Virus kan regelmessig påvises i blod tidlig i fase med PCR. CNS-infeksjonen er normalt mildere enn for de andre subtypene.

- Pasienter med FE-TBEV-infeksjon har angivelig ikke symptomer i fase 1 og presenterer seg ofte med en alvorlig CNS-infeksjon. Dødeligheten er anført til ca. 20 %. Man kan tenke seg at begge disse forholdene delvis skyldes at terskelen for å oppsøke helsevesenet er høyere i de områdene hvor denne subtypen dominerer.
- Symptomer og dødelighet for infeksjon med S-TBEV er som for W-TBEV, men infeksjonen har i blant et mer langvarig, subkronisk forløp.

TBE-virus tilhører slekten *Flavivirus* i familien *Flaviviridae*. Slekten inneholder en rekke virus som gir alvorlig sykdom hos mennesker. Mange av flavivirusene overføres med flått eller mygg. Virusene er kappekleddede og runde, ca. 50nm, og har et enkelttrådet, positivtrådet RNA (11000 nukleotider) som koder for 3 strukturproteiner; core (C), precursor membran (prM) og envelope (E) og 7 nonstrukturelle proteiner som trengs til virusets formering. M og E er koblet og er forankret på overflaten av virusets lipidmembran (opprinnelig fra vertscellen). M syntetiseres som et precursorprotein (prM) og er spaltet av cellulære proteaser når det er inkorporert i det ferdige viruset. E fungerer både som ligand (binder seg til reseptor) og fusjonsprotein ved infeksjon av celler. prM må være spaltet for at E skal fungere. Virusene i genus *Flavivirus* er sterkt beslektet. Det er uttalte kryssreaksjoner mellom flavivirus for IgG. Dette skaper problemer for spesifikk diagnostikk og eventuell immunstatusvurdering etter vaksinasjon. For TBE-diagnosen er spesielt de myggbårne flavivirusene som også kan gi encefalitt, relevante, f.eks: West Nile, Japansk encefalitt, Gul feber og Dengue. IgM-responsen er vanligvis mer spesifikk.

E (envelope) består av 3 domener (D1-3). D3 antas å være selve liganden som etter infeksjon og vaksinasjon induserer produksjon av beskyttende antistoff og som derfor er den mest virusspesifikke komponenten. Dette illustreres ved manglende kryssbeskyttelse av flavivirusvaksiner og etter infeksjon med heterologe flavivirus til tross for at det dannes høye titere av kryssreagerende antistoff. D3-domenet kode er derfor spesielt egnet for serologisk diagnostikk.

Til PCR benyttes primere fra stabile, ikke-kodende områder (2). Sekvensering innen E kan brukes til subtyping av virus i TBE-komplekset. PCR er aktuelt i serum tidlig i sykdomsforløpet og i spinalvæske og hjernevev post mortem.

#### *Analysestrategi og diagnostikk:*

Diagnostikk av TBE-infeksjon er viktig for differensialdiagnosen hos den enkelte pasient og for epidemiologisk overvåkning for å kunne gi råd om tiltak.

*Klinisk diagnose og spørsmål om flåttbitt, reiseanamnese og vaksinasjon mot TBE, JE og YF:* Symptomene ved TBE kan variere betydelig og undersøkelse av nevrolog er aktuelt. Det spørres spesielt om pasienten er bitt av flått, om hun/han har oppholdt seg i områder hvor det kan forekomme smitte med andre virus i TBE-komplekset eller andre heterologe flavivirus som kan gi encefalitt og om vaksinasjon som kan interferere med relevante serologiske analyser.

#### *Laboratorieanalyser:*

ELISA:

De fleste pasientene med TBE infeksjon oppsøker helsevesenet først når de får nevrologiske symptomer. Virus konsentrasjonen har da ofte sunket til under grensen for nukleinsyretestenes følsomhet. Fokus for TBE-diagnostikk har derfor vært på utvikling av serologiske tester med stadig bedre spesifisitet og sensitivitet. Nøytralisasjonstester er de mest spesifikke men brukes kun på spesiallaboratorier siden håndtering av infeksjøs TBEV krever høyt sikkerhetsnivå. I

tillegg tar det lenger tid før nøytraliserende antistoffer kan påvises sammenlignet med de som påvises med ELISA og nøytralisasjonstestene er derfor mindre egnet i det akutte forløpet av infeksjonen. Nøytralisasjonstestene er brukt til å validere ELISA-testenes spesifisitet. De ELISA-testene som i dag tilbys kommersielt har helvirus som antigen. Spesifisiteten er høyest ved bruk rekombinant antigen fra det samme området som de nøytraliserende antistoffene er rettet mot (E; D-3) og som viser minst kryssreaksjon med heterologe flavivirus (3).

Samtidig undersøkelse av TBEV-spesifikk IgM og IgG i ELISA både i serum og spinalvæske, er i dag standardmetode for å stille diagnosen.

**Dersom det sendes inn prøve fra spinalvæske skal det derfor alltid følge med en serumprøve som er tatt samtidig.**

Tidlig i forløpet kan IgG mangle eller ha lavt titer. Da kan PCR avklare diagnosen. Eventuelt kan det være mulig å påvise titerstigning, spesielt av IgG, i en ny prøve.

PCR:

Påvisning av virus er aktuelt når prøven er tatt i den mest akutte fasen av sykdommen, særlig for å stille differensialdiagnose når en mistenker andre agens som kan gi encefalitt og hvor det finnes tilbud om behandling. Behandlingen av TBE er symptomatisk.

PCR med sekvensering kan skille mellom subtyper av TBEV og påvise heterologe flavivirus som gir encefalitt.

PCR kan være positiv i spinalvæske og hjernevev post mortem.

Kontroll av blodgivere med TBEV-PCR på den tiden av året hvor smitte er mest aktuell har vært diskutert i noen land, men foreløpig ikke innført, jevnfør screening av blodgivere i USA for WNV.

Kvalitetskontroll av diagnostikk:

Ringtester har vist at TBE-diagnostikk er utfordrende og at det er behov for tester med bedre sensitivitet og spesifisitet (4, 5).

*TBE i Norge:*

Det første registrerte tilfellet var i 1997. Siden da er det diagnostisert totalt ca. 50 tilfeller. Ca. 35 av disse er smittet i Norge.

I de mest utsatte områdene i Agderfylkene har en anbefalt vaksinasjon til fastboende og langtidsturister/hytteiere.

TBE-diagnostikk tilbys i dag på Mikrobiologisk avdeling, Sørlandet sykehus, Kristiansand og på Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo.

Nasjonal referansefunksjon er tillagt Avdeling for virologi, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo. Infeksjonen er meldepliktig til MSIS.

*Referanser:*

1. Vene S, Haglund M, Lundkvist A. et al. Vaccine. 25 (2007) 366-372.  
Study of the serological response after vaccination against tick-borne encephalitis in Sweden.
2. Schwaiger M, Cassinotti P. J Clin Virol. 2003, 27(2):136-45.  
Development of a quantitative real-time RT-PCR assay with internal control for the laboratory detection of tick borne encephalitis virus (TBEV) RNA.

3. Ludolfs D, Reinholz M, Schmitz H. J Clin Virol. 2009 Jun;45(2):125-8. Epub 2009 May 5. Highly specific detection of antibodies to tick-borne encephalitis (TBE) virus in humans using a domain III antigen and a sensitive immune complex (IC) ELISA.
4. Donoso Mantke O, Aberle SW, Avsic-Zupanc T. et al. Clin Virol 2007, 38(1):73-7. Quality control assessment for the PCR diagnosis of tick-borne encephalitis virus infections.
5. Niedrig M J. et al. Journal of Clinical Virology, 2007, 260-264  
Quality control assessment for the serological diagnosis of tick borne encephalitis virus infections.

Lysbilde 1

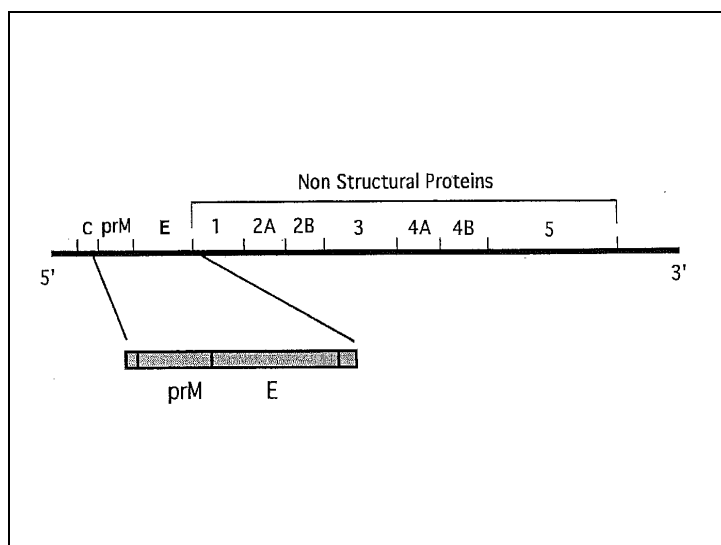
**Diagnostikk  
av  
skogflått-encefalitt**  
  
(Tick-borne encephalitis; TBE)

G. Hoddevik  
Avdeling for virologi  
Folkehelseinstituttet

Lysbilde 2

- Sykdommen ble beskrevet første gang i 1931
- TBE virus (TBEV) oppdaget/påvist av Zilber i Russland i 1937
- Enkelt-positiv-trådet RNA-virus (mRNA).  
11000 nukleotider; Kuleformet med diameter 40-50nm;  
Nukleokapsid (C) er dekket av en lipidmembran (cellulær) som på overflaten har 2 glykoprotein, M og E
- Familie *Flaviviridae*. Genus *Flavivirus*, TBE-serokompleks som inkluderer bl.a. de 3 subtypene: Europeisk, sibirsk og fjerne østen

Lysbilde 3

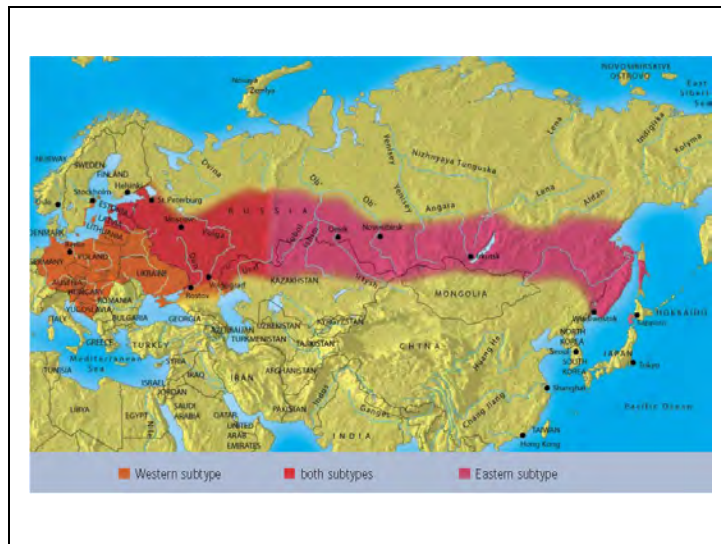


Lysbilde 4

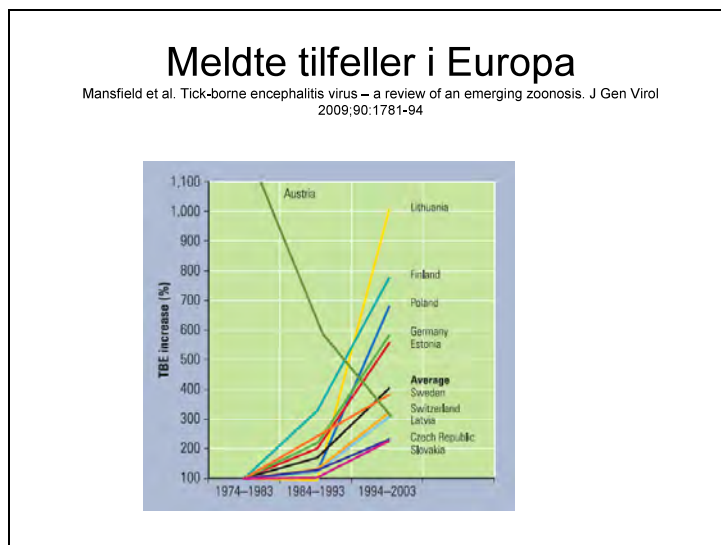
**Table 1. Mammalian tick-borne flavivirus group**  
 Data are adapted from the following references: Calisher & Gould (2003); Gritsun et al. (2003b); Gould & Solomon (2008); Grand et al. (2007)

Virus name	Abbreviation	Principal tick vector	Geographical distribution
Tick-borne encephalitis virus (European subtype)	TBEV-Eu	<i>I. ricinus</i>	Central/western Europe, Scandinavia, Korea, Russia, Finland
Tick-borne encephalitis virus (Siberian subtype)	TBEV-Sib	<i>I. persulcatus</i>	Russia, Far East (China, Japan)
Tick-borne encephalitis virus (far-eastern subtype)	TBEV-Fe	<i>I. persulcatus</i>	Russia, Far East (China, Japan)
Looping ill virus	LIV	<i>I. ricinus</i>	UK, Ireland, Norway
Spanish sheep encephalomyelitis virus	SSEV	<i>I. ricinus</i>	Spain
Turkish sheep encephalitis virus	TSEV	<i>I. ricinus</i>	Turkey
Greek goat encephalitis virus	GGEV	<i>I. ricinus</i>	Greece
Powassan virus	POWV	<i>Ixodes cookei</i> , <i>Ixodes maris</i>	USA, Canada, far-eastern Russia
Kadam virus	KADV	<i>Rhipicephalus pravus</i>	Uganda, Saudi Arabia
Omsk hemorrhagic fever virus	OHFV	<i>Dermacentor reticulatus</i> ( <i>Dermacentor marginatus</i> )	Western Siberia
Kyasanur Forest disease virus	KFDV	<i>Haemaphysalis spinigera</i> ( <i>Ixodes</i> spp., <i>Dermacentor</i> spp., <i>Haemaphysalis</i> spp.)	India
Alkhurma hemorrhagic fever virus	AHFV	<i>Ornithodoros savignyi</i>	Saudi Arabia
Langat virus	LGTV	<i>Ixodes granulatus</i>	Malaysia, Thailand, Siberia
Karabi virus	KSV	<i>Ornithodoros papillipes</i>	Uzbekistan
Royal Farm virus	RFV	<i>Argas hermanni</i>	Afghanistan
Gadjets Gully virus	GGVY	<i>Ixodes uriae</i>	Macquarie Island (Southern Ocean)

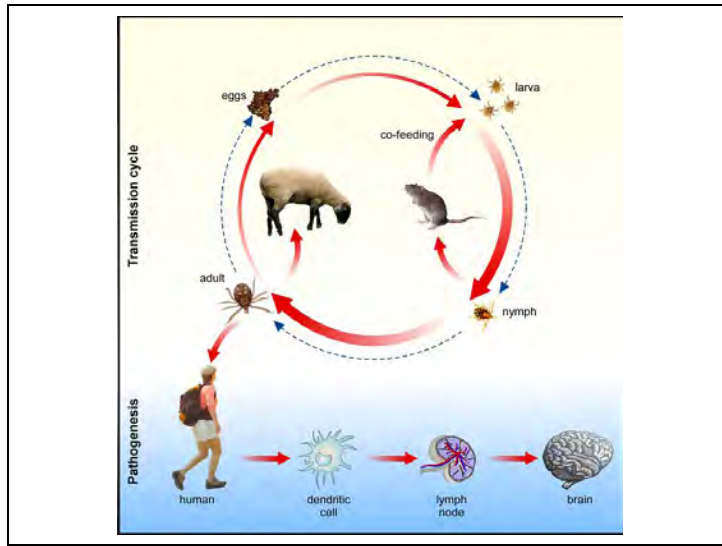
Lysbilde 5 Bilde fra [www.isw-tbe.info](http://www.isw-tbe.info)



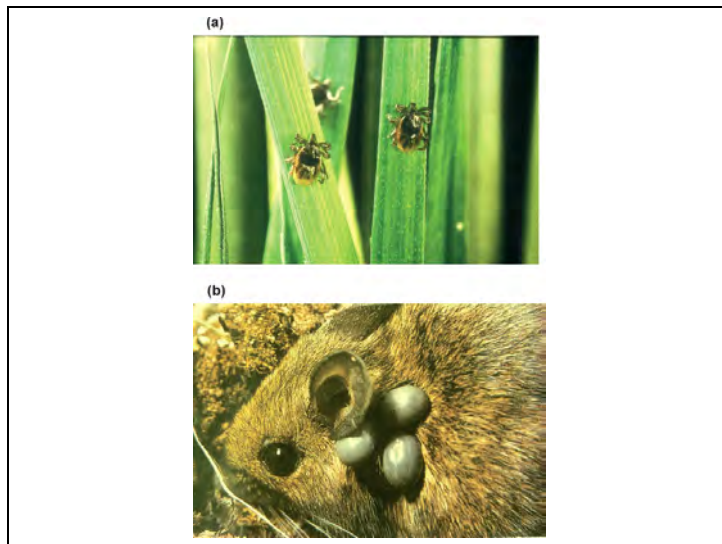
Lysbilde 6 Bilde fra [www.isw-tbe.info](http://www.isw-tbe.info)



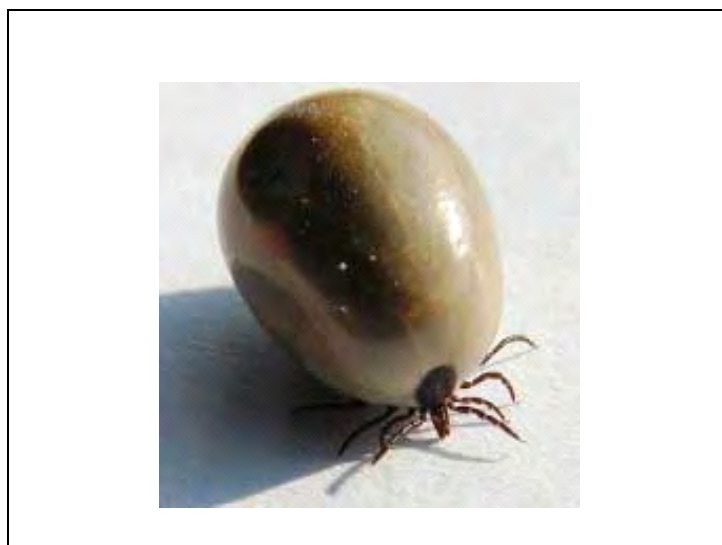
Lysbilde 7 Bilde fra [www.isw-tbe.info](http://www.isw-tbe.info)



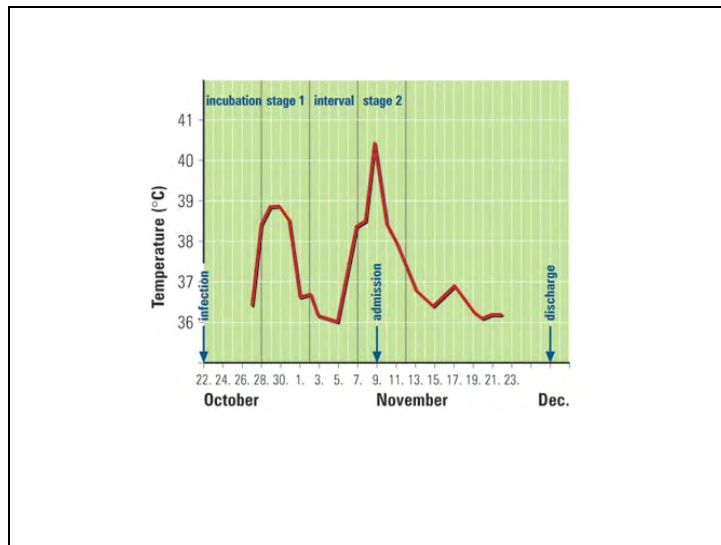
Lysbilde 8 Bilde fra [www.isw-tbe.info](http://www.isw-tbe.info)



Lysbilde 9 Bilde fra [www.isw-tbe.info](http://www.isw-tbe.info)



Lysbilde 10 Bilde fra [www.isw-tbe.info](http://www.isw-tbe.info)



Lysbilde 11

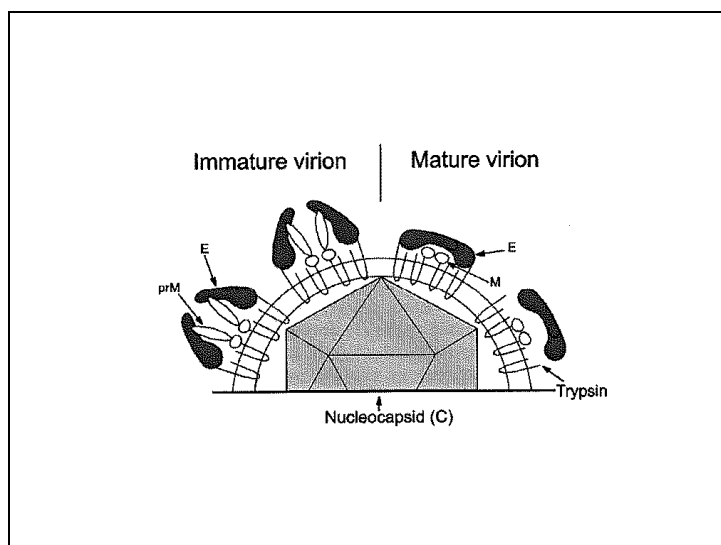
**Påvisning av TBE virus:**

- Dyrkning på cellekultur
- PCR

**Påvisning av TBE antistoff**

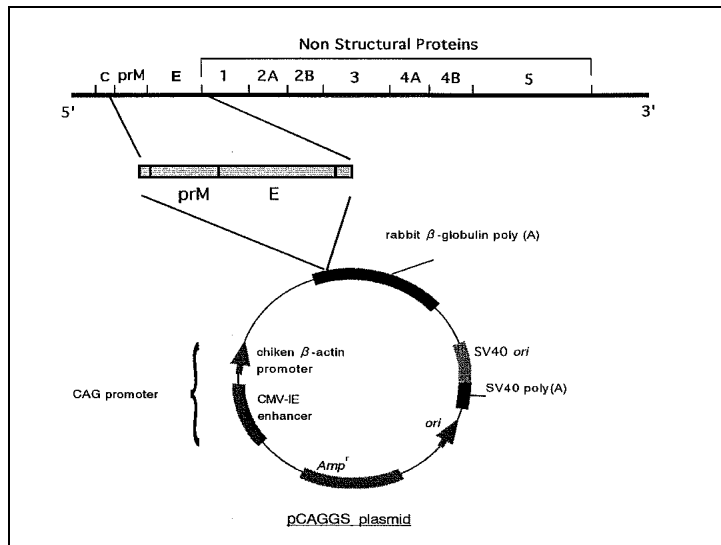
- Nøytralisasjon
- ELISA
- IF

Lysbilde 12

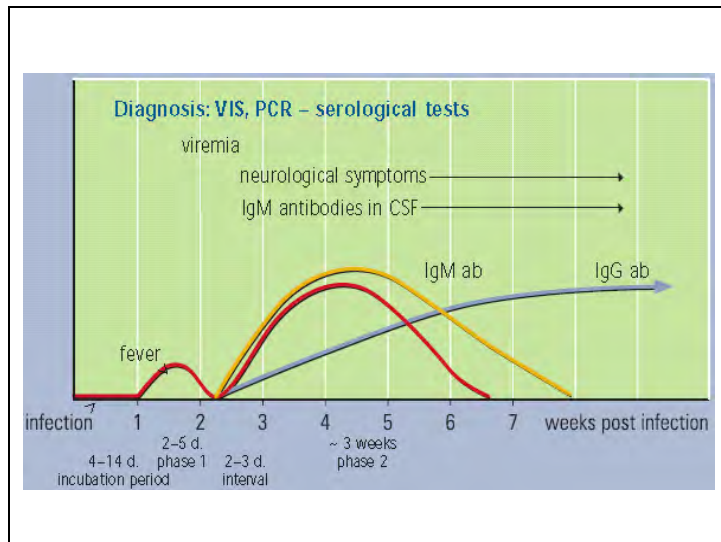




Lysbilde 13



Lysbilde 14 Bilde fra www.isw-tbe.info



Lysbilde 15

## Korrekt diagnose?

- Positiv PCR eventuelt med sekvensering  
-Normalt lite aktuelt fordi viruskonsentrasjonen er lav når pasienten melder seg. Kanskje får vi mer følsomme tester i framtiden?
- Samlet vurdering av:
  - Resultater fra serologiske analyser
  - Resultat av neurologisk undersøkelse
  - Flåttbitt? Myggstikk?
  - Smittested: Om opphold i områder (reiseanamnese) hvor andre aktuelle virus som kryssreagerer er endemiske (spes. DEN, WNV, YF og JEV), + huske at den endemiske situasjonen for TBEV er i forandring med nye fokus på uventede steder
  - Vaksinasjonsanamnese for virus som kan gi kryssreaksjoner; YFV, JEV og TBEV
  - Differensialdiagnostiske overveielser

Kommersielt tilbud i framtiden av tester med høyere spesifisitet basert på rekombinante antigener og ikke helvirus som i dag?

## Lysbilde 16

Diagnoseår	Antal	Sannsynlig smittested
1998	1	Tromøy
1999	1	Tromøy
2000	1	Lyngdal
2001	0	-
2002	2	Mandal
2003	1	Søgne
2004	2*	Farsund, Mandal
2005	3*	Tromøy, Larvik
2006	3*	Tromøy, Grimstad,
2007	13**	Eydehavn, Homborsund, Arendal, Farsund, Grimstad, Vestfold, Telemark
2008	9*	Tromøy, Arendal, Mandal
<b>Totalt</b>	<b>36</b>	

- I 2008 er det meldt 11 tilfeller av sykdommen, hvorav to er oppgitt å være smittet utenlands. Totalt er det i perioden 1998-2008 registrert 45 tilfeller av TBE i MSIS, hvorav 36 er smittet innenlands.
- Flåttsesong april-november, mest juni og juli
- Voksne M>K
- Yrke/hobby: skog-og jordbruk

\*tillegg 1-2 tilfeller smittet utenlands  
\*\*tillegg 1 tilfelle med ukjent smittested

## Lysbilde 17

# Hvordan unngå TBE

- Vaksinasjon
- Unngå å bli bitt av flått

## **Importerte vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner**

Susanne Dudman, avdeling for virologi, Nasjonalt folkehelseinstitutt,  
susanne.gjeruldsen.dudman@fhi.no

Av viktige importerte vektoroverførte virusinfeksjoner omtales Dengue, Chikungunya, Japansk encephalitt og West Nile feber da disse har en vid utbredelse i verden.

### *Epidemiologi:*

Dengue og Chikungunya forekommer i tropiske og subtropiske områder i verden der vektorene finnes. Dengue er endemisk i over 100 land i Asia, Afrika, samt Mellom- og Sør-Amerika. Chikungunya forekommer i Asia og Afrika, og opptrer ofte utbruddsvis. Chikungunya forårsaket i 2007 et utbrudd i Italia som kunne spores tilbake til en viremisk tilreisende fra India. Japansk encephalitt har en vid forekomst i Asia, mens West Nile har en mer global distribusjon samt har forårsaket en del mindre utbrudd i Europa. West Nile-virus har siden det ble introdusert i 1999 i Nord-Amerika spredt seg i løpet av fire år over hele det nordamerikanske kontinent, sørlige Canada, Mexico, Karibien og deler av Sentral- og Sør-Amerika.

Den mest vanlige vektoroverførte virus infeksjon er dengue. På verdens basis estimerer WHO med at 50 millioner mennesker får dengue infeksjon årlig, rundt 500.000 utvikler Dengue hemorragisk feber (DHF). Opptil 3 milliarder mennesker bor i områder med risiko for dengue feber (DF). I Norge har nå DF begynt å bli like vanlig importsykdom som malaria.

### *Klinikk:*

Typisk DF karakteriseres av feber, frysninger, hodepine, myalgi, artralgi og et hudutslett. Differensialdiagnoser vil være avhengig av reiseanamnese, men tilsvarende klinikk kan sees ved Chikungunya og West Nile feber, mens Japansk encephalitt mer er preget av nevrologiske symptomer. Blant kriterier for diagnosen DHF er feber, hemoragiske manifestasjoner, tegn på økt kapillær permeabilitet og mindre enn 100,000/mm<sup>3</sup> plater.

Det er i tillegg mange andre virusinfeksjoner som karakteriseres av uspesifikk febersykdom og utslett f.eks parvovirus, akutt HIV. Malaria og influensa er også en aktuell differensialdiagnose hos en reisende febril pasient, og bakterielle infeksjoner.

### *Smittemåte og vektor:*

Dengue, Chikungunya, Japansk encephalitt og West Nile-virus kan alle overføres via mygg, Aedes er viktigste vektor for de to første virus mens de to siste overføres vesentlig via Culex mygg. Inkubasjonstid oftest 4-7 (2-14) dager, opptil 16 dager ved japansk encefalitt.

### *Virologi:*

Denguevirus, Jap. encephalitt og West Nile-virus tilhører familien Flaviviridae mens Chikungunya er et alfavirus. Alfavirus og flavivirus er membrankledde enkeltrådede RNA virus.

Dengue virus består av fire ulike typer (1-4) med 65-70% sekvenslikhet. Selv om serotype kryssimmunitet eksisterer tidlig etter primær infeksjon forsvinner denne responsen etter 3-6 måneders tid og etterlater verten uten beskyttelse for de andre tre heterologe serotyper.

### *Diagnostikk:*

Alle de ovennevnte importvirus kan diagnostiseres enten med viruspåvisning ved PCR eller

ved deteksjon av spesifikke IgM og IgG antistoffer i blod ved hjelp av ELISA, immunfluorescens eller nøytralisasjonstest (evt KBR eller HAI for seroepidemiologiske undersøkelser). Det finnes kommersielle hurtigtester for dengue, men det finnes lite studier som har evaluert spesifisiteten av disse. En studie fra CDC viste høy andel falske positive IgM og IgG resultater for to slike tester. Dyrkning brukes sjelden i rutinen og krever inneslutningsnivå 3. Når pasienten oppsøker lege er det ofte for sent til å påvise virus, da viremien er kortvarig, oftest mindre enn fem dager.

De fleste av disse infeksjonene diagnostiseres ved hjelp av serologi, ved serokonversjon eller antistofftiterstigning mellom parsera. Antistoffer av IgM klasse kan påvises allerede fra dag fem etter symptomdebut og kan persistere i over 3 måneder (evt. over 12 mndr. ved West Nile). Like etter at IgM antistoffer kan detekteres, vil det også begynne å produseres IgG antistoffer. Noen tilfeller av sekundær dengue infeksjon har ikke påvisbart IgM og kryssreaksjoner er et problem ved både primær og sekundærinfeksjon. Det bør hos alle mistenkte tilfeller tas akuttserum og rekonvalesensprøve, men utifra klinisk indikasjon kan også spinalvæske være aktuelt (Jap. encefalitt, West Nile feber) eller vevsprøve/autopsi til PCR. Tolkning av serologisk funn må alltid sees i sammenheng med dato for sykdomsdebut, kliniske opplysninger, reiseanamnese og tidligere vaksinasjon eller påvist infeksjon. Japansk encefalitt og West Nile encefalitt er meldepliktige til MSIS.

#### *Referanser:*

1. Mahy B.W.J. Emerging Virus Infections. In Principles and Practice of Clinical Virology, Arie J. Zuckerman et al. 6th ed. Chichester, UK 2009. s. 69-81.
2. Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Clin. Microbiol. Rev. 1998 11: 480-496.
3. Gubler DJ, Kuno G., Markoff L. Flaviviruses. In Fields Virology, Knipe D et al. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, USA 2007. s.1153-1252.
4. Griffin D. Alphaviruses. In Fields Virology, Knipe D et al. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, USA 2007 s. 1023-1067.
5. P. Koraka, C. Suharti, T.E. Setiati, A.T.A. et al. Kinetics of Dengue Virus-Specific Serum Immunoglobulin Classes and Subclasses Correlate with Clinical Outcome of Infection. J. Clin. Microbiol. 2001 39: 4332-4338.

Lysbilde 1

folkehelseinstituttet

**Importerte vektoroverførte virusinfeksjoner:  
Dengue, Chikungunya, West Nile, Japansk  
Encephalitt**

Susanne Gjeruldsen Dudman  
Avdeling for virologi  
Nasjonalt folkehelseinstitutt

Lysbilde 2

folkehelseinstituttet

**Dengue virus (DENV), West Nile (WNV), japansk  
encefalitt (JEV) og Chikungunya virus (CHIKV)**

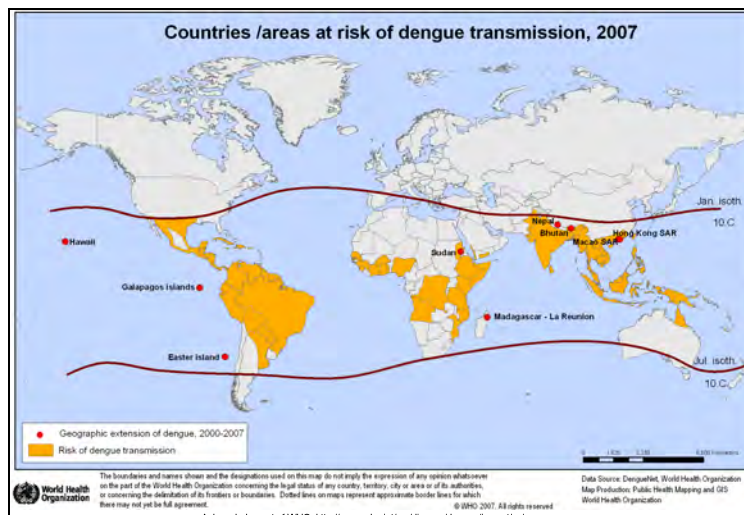
- Dengue forårsakes av 4 nært beslektede, men antigenet distinkt forskjellige virus serotyper: DEN-1, DEN-2, DEN-3 og DEN-4
- DENV, WNV og JEV tilhører genus Flavivirus
- WNV og JEV overføres med myggen Culex (evt Aedes og Anopheles for WNV)
- Aedes aegypti mest effektiv vektor for DENV og CHIKV, spres også med andre (Aedes albopictus)

CHIKV tilhører genus Alfavirus



This is a female *Aedes aegypti* mosquito engorged with blood while feeding. Dengue viruses are transmitted during the feeding process. Image by CDC.

Lysbilde 3



Lysbilde 4

folkehelseinstituttet

### Økt incidens av dengue

- DHF har blitt en ledende årsak til hospitalisering og død hos barn i sørøst Asia
- 1970: dengue reintrodusert i Stillehavsoyene og aktiviteten har siden økt der og i Sør Amerika
- 1980- og 1990-tallet: økt incidens av dengue i epidemiske områder og økt forekomst av DHF i mange nye land

Lysbilde 5

folkehelseinstituttet

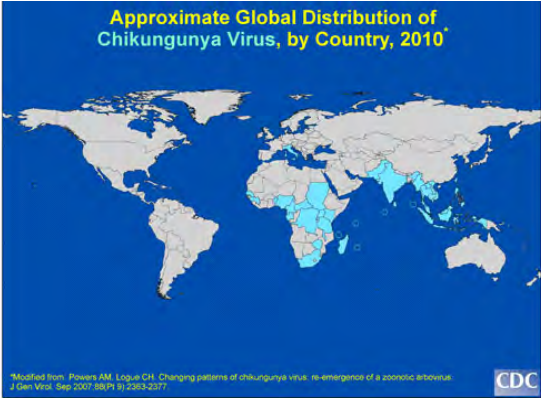
### Årsaker til økning av dengue

- Populasjonsøkning globalt
- Urbanisering, ukontrollert uten planlegging
- Manglende effektiv myggkontroll har ført til økt vektorbestand og spredning til nye områder
- Økt luftfart, reiser til tropiske strøk
- Svekket infrastruktur, mindre satsning på effektive tiltak for bedre folkehelse, mangel på spesialister

Lysbilde 6

folkehelseinstituttet  
[http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/Chikungunya/CH\\_GlobalMap.html](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/Chikungunya/CH_GlobalMap.html)

### Approximate Global Distribution of Chikungunya Virus, by Country, 2010\*



\*Modified from: Powers AM, Logue CH. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. J Gen Virol. Sep 2007; 88(Pt 9): 2383-2377.

**Countries where people have become infected with chikungunya virus:** Benin, Burundi, Cambodia, Cameroon, Central African Republic, Comoros, Congo, DRC, East Timor, Equatorial Guinea, Guinea, India, Indonesia, Italy, Kenya, Laos, Madagascar, Malawi, Malaysia, Maldives, Mauritius, Mayotte, Myanmar, Nigeria, Pakistan, Philippines, Reunion, Senegal, Seychelles, Singapore, South Africa, Sudan, Taiwan, Tanzania, Thailand, Uganda, Vietnam, Zimbabwe (This list does not include countries where only imported cases have been documented).

CDC

## Lysbilde 7



 folkehelseinstituttet    Distribusjon av Japansk Encefalitt og West Nile

Figure 1. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/351/4/370>

Flavivirus encephalitis. Solomon T. N Engl J Med. 2004 Jul 22;351(4):370-8.

## Lysbilde 8

 folkehelseinstituttet


West Nile: total antall tilfeller samt tilfeller m/CNS affeksjon påvist i endel utbrudd

Mellom 1960 -80 har WNV blitt isolert fra mygg, fugler eller dyr i Europa: Spania, Portugal, Romania, Tjekkia, Slovakia, Polen og Russland

Rapporterte utbrudd i:


- Israel – 1951-1954, 1957, 2000
- Frankrike – 1962, 2000, 2003 (76 hester)
- Sør Afrika – 1974 (~18.000 humantilfeller)
- Romania – 1996 (835/17), 1997-98, 1999 (7/1 m/CNS infeksjon bekreftet), 2000 (13/2)
- Italia – 1997, 1998, 2008 (11/6)
- Russland – 1999 (~480/40)
- USA – 1999-nå
- Algerie – 1994 (~50/8)
- Marocco – 1996-03 (1)
- Tunisia – 1997 (173/8)
- Ungarn – 2003-7: årlig 6 tilfeller 2008: 14

## Lysbilde 9

 folkehelseinstituttet    Dengue transmisjon

- Transmisjon syklus for dengue virus med myggen *Aedes* begynner med en dengue-infisert person. Denne personen vil ha virus sirkulerende i sitt blod - viremien varer rundt fem dager. Under viremi perioden, stikker en uninisert *Aedes* mygg denne personen og får i seg blodet som inneholder dengue virus. Transovarial transmisjon av dengue virus kan skje i *Aedes aegypti/albopictus*, men den vanlige måten myggen blir infisert på er ved å stikke en viremisk person.
- Deretter, **inni myggen**, skjer det virus replikasjon i den **ytre** inkubasjonsfasen som varer åtte til tolv dager.
- Myggen stikker en mottakelig person og overfører virus til denne, og til alle andre mottakelige personer denne myggen stikker i resten av sitt liv.
- Virus replikerer videre i denne andre personen som får symptomer. Symptomene begynner å utvikles gjennomsnittlig 4 - 7 dager (3-14) etter myggstikket—dette er den **indre** inkubasjonsfasen, **inni mennesker**
- Viremien begynner litt før starten av symptomene. Feber kan vare 2 -10 dager, gjennomsnittlig 5 dager.

Lysbilde 10



folkehelseinstituttet

### Del av transmisjons syklus som foregår inni mennesker

- Virus inokuleres med myggens spytt
- Virus replikeres i flere målorgan, for eks. lokale lymfeknuter og lever
- Virus frigjøres deretter fra disse vev og spres til hvite blod celler og lymfatisk vev
- Virus frigjøres deretter fra disse vev og sirkulerer i blodet

Lysbilde 11




folkehelseinstituttet

### Replikasjon og transmisjon av virus i mygg

- En annen mygg suger virus med blodmåltidet
- Virus replikeres i myggens mage og andre organer, infiserer spyttkjertler
- Virus replikeres i spyttkjertlene

Lysbilde 12



folkehelseinstituttet


### 4 dengue kliniske syndromer:

1. Udifferensiert feber
2. Klassisk dengue feber
3. Dengue hemorragisk feber, eller DHF
4. Dengue sjokk syndrom, eller DSS

Dengue sjokk syndrom er egentlig en alvorlig form for DHF.



Lysbilde 13




folkehelseinstituttet

### Udifferensiert feber

- Kanskje den mest vanlige manifestasjon av dengue
- Prospektive studier fant at 87% av studenter som ble infisert var enten asymptomatiske eller hadde bare milde symptomer
- Andre prospektive studier som inkluderte alle alders grupper demonstrerte også transmissjon uten symptomer
- **Kilde:** DS Burke, et al. A prospective study of dengue infections in Bangkok. Am J Trop Med Hyg 1988; 38:172-80.

Lysbilde 14




folkehelseinstituttet

### Dengue feber er en akutt viral infeksjon karakterisert av:

1. Feber, ofte med akutt start
2. Kraftig hodepine, ofte retro-ocular;
3. Myalgi og arthralgi kan være svært alvorlig
4. Kvalme og oppkast
5. Utslett kan presenteres i forskjellige stadier av infeksjonen, og kan være variabelt—maculopapuløst, pétéchialt, eller erythematøst
6. Hemorrhagiske manifestasjoner

Pasienter kan også rapportere andre symptom, slik som kløe og forandringer i smakssansen, spesielt metallisk smak. I tillegg, har det vært rapporter om alvorlig depresjon etter den akutte fase av sykdommen. Noen kan utvikle tegn til encephalitt.

Lysbilde 15



folkehelseinstituttet

### Risiko faktorer for DHF hos en pasient

- Pre-eksisterende anti-dengue antistoff
  - tidligere infeksjon
  - maternelle antistoff hos spedbarn
- Høyere risiko på steder med to eller flere serotyper sirkulerende samtidig i stort omfang (hyperendemisk transmisjon)
- Vertsfaktorer
- Alder


Lysbilde 16



### Virale risiko faktorer for DHF

- Virus stamme (genotype)
  - Epidemisk potensial: viremi nivå, infektivitet
- Virus serotype
  - DHF risiko er størst for DEN-2, etterfulgt av DEN-3, DEN-4 og DEN-1


Lysbilde 17



### Differential diagnoser:

- Influenza
- Meslinger
- Rubella
- Malaria
- Tyfoide feber
- Leptospirose
- Meningokokk sepsis
- Rickettsia infeksjon
- Bakteriell sepsis
- Andre importvirus: dengue chikungunya, west nile, jap.enc. etc
- Annen viral hemorragiske feber v/ hemorragisymptom

Lysbilde 18



### Prøvetaking, laboratorieanalyser og sykdomsdebut

Type prøve	Prøvetaking tidspunkt	Type laboratorieanalyse
Akutfaseserum* (0 – 6 dager etter symptom debut)	Ved akuttpresentasjon	Viruspåvisning Påvisning av spesifikt IgM
Rekonvalesensfase* (>6 dager etter symptom debut)	Mellom dag 6 og 21 etter debut	Påvisning av spesifikt IgM/ IgG

\* Ved meningitt/encefalitt undersøkes spinalvæske i tillegg til serum

JEV fulminante tilfeller – positiv PCR i spinalvæske, manglende utvikling av anti-JEV dårlig tegn

Lysbilde 19


 folkehelseinstituttet **Denguefeber – virus - IgM**

Figure 3.

Rapid detection,serotyping and quantitation of dengue viruses by TaqMan real-time one-step RT-PCR Kong YY et al. J Virol Meth 138 (2006) 123-130


Lysbilde 20

 folkehelseinstituttet

Figure 1 Dynamics of West Nile virus (WNV) RNA and WNV- specific antibody positivity and negativity.

Busch M. et al. Virus and Antibody Dynamics in Acute West Nile Virus Infection. J Infect Dis 2008;198:984-93

Lysbilde 21

 folkehelseinstituttet

## Serologi

- JEV med sen presentasjon – kan mangle signifikant titerstigning
- Ved JEV kan IgM persistere >10 mndr i serum og ved WNV kan serum IgM antistoff persistere over 1 år (ca 500 d), slik at det må vurderes om antistoff er resultat av en tidligere infeksjon og om det er sammenheng med klinikken
- Antistoff i CSF:
  - JEV encefalitt: IgM kan påvises innen første 4 dager hos 75% og hos nesten alle fra dag 5 men kan persistere opptil 391 dager. IgG >6.dag
  - WNV meningoencefalitt: IgM i CSF hos >90% dag 8.
- Obs mulig kryssreaksjon andre flavivirus - NT
- Nylig vaksinasjon ( gul feber, jap. encefalitt, TBE) eller infeksjon med relaterte flavivirus kan (eks.dengue) resultere i falsk positiv IgG

Lysbilde 22




folkehelseinstituttet

## Chikungunya virus – forløp og markører for infeksjon

Skjematisk framstilling av forløp ved alphavirusinfeksjon fra Fields Virology, side 1031.

Lysbilde 23



folkehelseinstituttet

## Chikungunyavirus - diagnostikk

- Viruspåvisning ved nukleinsyreamplifikasjon er aktuelt første sykdomsuke; viremisk fase kort, oftest 48t (2-6 dager, opp til 10 dager hos enkeltkasus med hospitaliserte pasienter)
- Virusdyrkning; veroceller, LLCMK2, BHK-21
- EM
- Serologi: NT, HAI, KBR, ELISA, IF
- IgM antistoff kan påvises 4 - 5 dager etter debut av symptomer, IgM vanligvis detekterbar 2 - 6 mndr
- Kryssreaksjon bl.a. med O'Nyong Nyong og Ross River virus

## **Sjeldne eller alvorlige vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner som krever inneslutningsnivå P4**

Åke Lundkvist, Virologiska avdelningen, Smittskyddsinstitutet; MTC, Karolinska Institutet, SE-171 82 Solna, Sverige. E-post: [ake.lundkvist@smi.se](mailto:ake.lundkvist@smi.se)

Av de nærmere 100 zoonotiske virus som orsakar sjukdom hos människa klassas ett drygt 10-tal i den högste biosikkerhetsklassen 4 (BSL-4 eller P4). Hovedkriteriene for denne klassifisering er: 1) infeksjonen orsakar dødelig sjukdom, 2) høy smittsamhet på laboratorium samt, 3) vi saknar idag effektive vaksiner eller effektiv spesifikk behandling. Foredraget presenterer oversiktlig de for Europa viktigaste virusstypene på P4 nivå, dvs. Crimean-Congo hemorrhagisk feber, Lassafeber, Filovirusinfeksjoner (Ebola og Marburg), Nipah, SARS CoV samt hogpatogen fugelinfluenza. Vidare gors en oversiktlig gjennomgang av den diagnostiske potentialen vad gjelder zoonotiske P3 og P4 agens ved Smittskyddsinstitutets sikkerhetslaboratorium.

P4 laboratoriet ved SMI i Stockholm er ett av endast totalt 5 sivile og aktive P4-laborier i Europa (ovriga finns i Hamburg, Marburg, Lyon og Porton Down) og diagnostiserer även prøver från de fleste nærliggande landene såsom Norge, Island, Finland, Danmark, Estland og Lettland. En oversiktlig gjennomgang av hur laboratoriet er designat samt hur arbeidet utfors presenteras. Avslutningsvis ges några eksempel på diagnostisk utviklingsarbeid samt några eksempel på korrelerte forskningsprosjekt.

Lysbilde 1

**Sjeldne/alvarlige  
vektoroverførte/zoonotiske  
virusinfeksjoner som krever  
inneslutningsnivå P4**

Oslo, Nov. 5, 2009

Lysbilde 2

**Hemorrhagic fever viruses**

<i>Filoviridae</i>	Ebola, Marburg
<i>Arenaviridae</i>	Lassa and others
<i>Bunyaviridae</i>	Rift Valley Fever Crimean-Congo HF Hanta
<i>Flaviviridae</i>	Yellow Fever Dengue



Lysbilde 3

**BSL-4**

- Severe disease
- No vaccine, no specific treatment
- Highly contagious

Lysbilde 4

# Bunyavirus

- > 350 viruses
- Envelope, 3-segmented -RNA
- 85-120 nm
- The different viruses are usually highly specific for a certain vector (ticks, mosquitoes, sandflies)

Lysbilde 5

## Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV)



Family ***Bunyaviridae***  
Genus ***Nairovirus***

- negative sense single-stranded RNA consisting of three segments (L-M-S) encoding four proteins
- enveloped virions

### Transmission

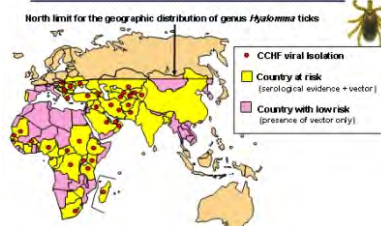
- through contact with infected animal blood or ticks
- from one infected human to another by contact with infectious blood or body fluids
- nosocomial

Lysbilde 6

## CCHF




### CCHF: geographic distribution



- ◆ 3128 Crimean-Congo hemorrhagic fever cases with 5% of case-fatality rate have been reported by the Ministry of Health of Turkey between 2002-2008.
- ◆ A total of 839 confirmed cases (with 27 deaths) has been recorded since 2002 in the Russian Federation.
- ◆ The first symptomatic case of CCHF diagnosed in Greece was confirmed in a woman who died on 25 June 2008.

Lysbilde 7



**CCHFV infection leads to:**


**Sudden onset of disease with...**  
 headache, high fever, back and joint pain, stomach pain, vomiting  
 red eyes, a flushed face, a red throat, and petechiae

**And in severe cases even...**  
 sharp mood swings  
 change in sensory perception

**The illness progresses with...**  
 large areas of severe bruising, severe nosebleeds  
 uncontrolled bleeding at injection sites can be seen

**Case fatality rate of CCHF up to 50%!**

**A biosafety level 4 laboratory is required to work with CCHFV!**



Lysbilde 8

Tabell 6:1 *Hantavirusorsakad sjukdom – etiologi, mortalitet och geografisk utbredning*

Hantavirus	Syndrom	Mortalitet (%)	Geografisk utbredning
Hantaan	HFRS <sup>a</sup>	5–15	Asien
Seoul	HFRS	1	Asien, Europa
Puumala	HFRS	< 0.5	Europa
Sin Nombre virus	HPS <sup>b</sup>	50	USA

<sup>a</sup> Haemorrhagic fever with renal syndrome  
<sup>b</sup> Hantavirus pulmonary syndrome

Lysbilde 9

## Dobrava hantavirus

*Apodemus flavicollis*

Bosnia-Herzegovina, 1994-1996

Approx. 10% fatality, similar to Hantaan virus

In Asia



Lysbilde 10

## Arenavirus

- Envelope, 2-segmented ssRNA
- 110-130 nm
- Reservoirs: small rodents, virus transmitted by excrements to man (aerosol)
- Three highly pathogenic (BSL-4) viruses:
  - Lassa fever (w-Africa), Bolivian- and Argentinean hemorrhagic fever

Lysbilde 11

## Old World Arenaviruses

Lymphocytic choriomeningitis (LCM; 1933)  
Americas, Europe, worldwide?, *Mus* spp.

Murinae subfamily rodents

Lysbilde 12

## New World Arenaviruses

Sigmodontinae subfamily rodents

- Whitewater Arroyo (1995) (*Neotoma albigula*)
- Pirital (1995) (*Sigmodon alstoni*)
- Pichindé (1965) (*Oryzomys albigularis*)
- Flexal (1975) (*Oryzomys spp.*)
- Machupo (1963) (*Calomys callosus*)
- Chapare (2004) (Unknown)
- Latino (1965) (*Calomys callosus*)
- Paraná (1965) (*Oryzomys buccinatus*)
- Junin (1958) (*Calomys musculus*)
- Tamiami (1964) (*Sigmodon hispidus*)
- Guanarito (1990) (*Zygodontomys brevicauda*)
- Tacaribe (1956) (*Artibeus* Bats)
- Amaparí (1964) (*Oryzomys goeldi*; *Neacomys guianae*)
- Sabiá (1993) (host unknown)
- Oliveros (1990) (*Bolomys obscurus*)

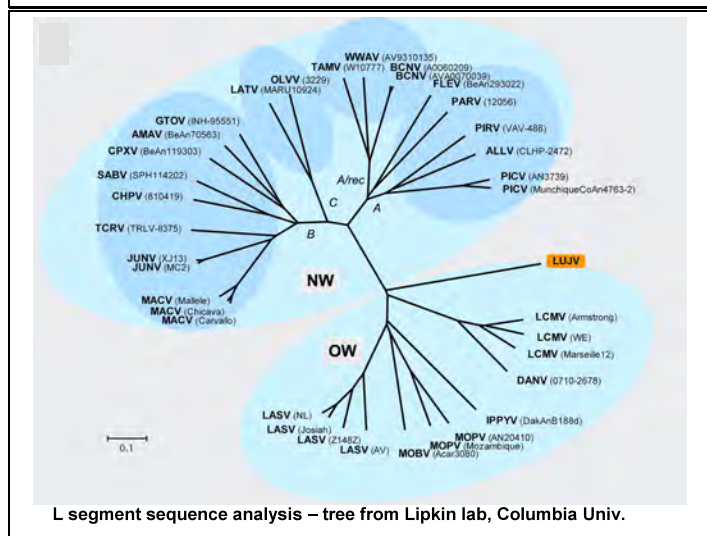
Lysbilde 13

## Lujo virus discovery

Paweska, J.T., Sewlall, N.H., Ksiazek, T.G., Blumberg, L.H., Hale, M.J., Lipkin, W.I., Weyer, J., Nichol, S.T., Rollin, P.E., McMullan, L.K., Paddock, C.D., Briese, T., Mnyaluza, J., Dinh, T-H, Mukonka, V., Ching, P., Duse, A., de Jong, G., Cohen, C., Ikalafeng, B., Mugero, C., Asamugha, C, Malotle, M.M., Nteo, D.M., Misiani, E, Swanepoel, R., and Zaki, S.R.  
 Nosocomial outbreak of disease in southern Africa caused by a novel arenavirus. *Emerging Infect. Dis.*, Sept 2009 issue.

Briese, T., Paweska, J.T., McMullan, L.K., Hutchison, S.K., Street, C, Palacios, G., Khristova, M.L., Weyer, J., Swanepoel, R., Egholm, M., Nichol, S.T., and Lipkin, W.I.  
 Genetic detection and characterization of Lujo virus, a new hemorrhagic fever-associated arenavirus from southern Africa. *PLoS Pathogens*. 2009. 5(5):e1000455

Lysbilde 14



Lysbilde 15

## Lujo virus discovery

- 80% (4/5) case fatality
- 1<sup>st</sup> HF associated OW arenavirus discovered since Lassa (1969/70)
- Genetically very distinct (~40% different NP nt and aa from closest relative)
- Represents an ancestral OW arenavirus lineage
- Random-primed pyrosequencing approach yielded sequence data within 72 hours of receipt
- Several virus isolates obtained for further analysis

Lysbilde 16

## VHF-like symptoms

- Headache, malaise, diarrhea, vomiting, chest pain, sore throat, rash
- Multi-organ failure
- Thrombocytopenia, raised ALT and AST

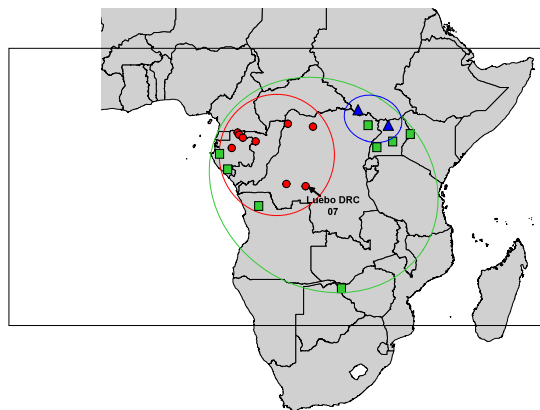
Lysbilde 17

## Filovirus

- Envelope, ssRNA
- 80 x 1000 nm (large variation)
- Three highly pathogenic viruses: Marburg, Ebola-Sudan and Ebola-Zaire
- Hemorrhagic fever
- Mortality: 23-88%
- Reservoir and potential vector unknown

Lysbilde 18

Ebola Zaire ● Ebola Sudan ▲ and Marburg ■ hemorrhagic fever outbreaks



Lysbilde 19

Date	Location	Cases	% Fatality
<b>Zaire ebolavirus</b>			
1976	DRC (formerly Zaire)	318	88
1977	DRC	1	100
1994-95	Gabon	49	65
1995	DRC	315	81
1996 spring	Gabon	37	57
1996 autumn	Gabon	60	75
2001-02	Gabon	123	79
2003 spring	Republic of Congo	143	90
2003 autumn	Republic of Congo	35	83
2005	Republic of Congo	12	75
2007/08	DRC	249	74
<b>Sudan ebolavirus</b>			
1976	southern Sudan	284	53
1979	southern Sudan	34	65
2000-01	northern Uganda	425	53
2004	southern Sudan	17	42
<b>Bundibugyo ebolavirus</b>			
2007	Uganda	102	43

Lysbilde 20

Date	Location	Cases	% Fatality
<b>Marburgvirus</b>			
1967	Uganda > Germany/Yugoslavia	31	23
1975	Zimbabwe > South Africa	3	33
1980	Kenya	2	50
1987	Kenya	1	100
1998/99	Durba, northeastern DRC	141	82
2005	Uige, northern Angola	252	90
2007	Uganda (Kitaka cave)	4	25
2008 Jan*, Jul	Uganda (Python cave, QE Park)	2	50

\*Retrospective identification of 1<sup>st</sup> Marburg HF case imported into US

Lysbilde 21

Date	Location	Cases	% Fatality
<b>Bats – the likely reservoir for Marburg virus</b>			
<b>Direct lab data</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Detection of virus-specific antibody, and genome RNA predominantly in Egyptian fruit bats (<i>Rousettus aegyptiacus</i>) in Gabon, DRC (Durba gold mine), and Uganda (Kitaka and Python Cave)</li> <li>Multiple virus isolates from Kitaka and Python caves</li> <li>Multiple diverse virus genetic lineages co-existing in <i>R. aegyptiacus</i> colonies; no correlation between genetic and geographic distances – likely reflecting mobility and large meta-population of host</li> </ul>			

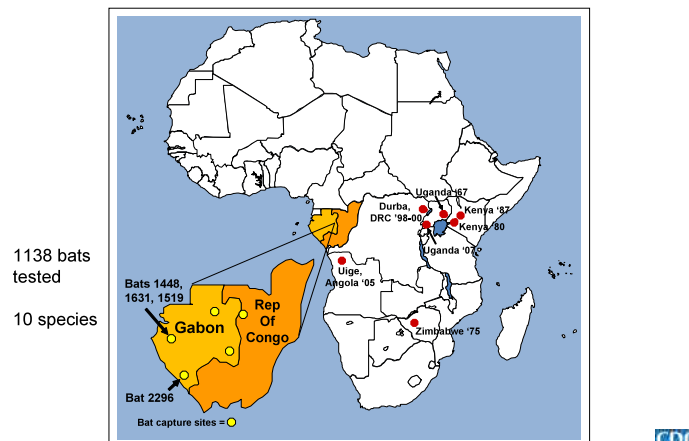
Lysbilde 22

## Marburg virus infection of bats

- Marburg virus in *R. aegyptiacus*
- active infection (PCR) 1.6 – 5.1 %
- past infection (IgG) 2.3 – 20.5 %

Lysbilde 23

## Marburg virus RNA and antibody found in *Rousettus aegyptiacus* fruit bats in Gabon



Lysbilde 24

## Geographic distribution of *Rousettus aegyptiacus* in Africa



Lysbilde 25

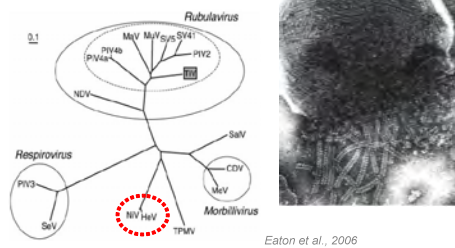
## Late 2008 headlines: Ebola virus found in livestock !

- Reston ebolavirus detected in pigs in the Philippines

Lysbilde 26

## Henipavirus' phylogeny

- Mononegavirales
  - Paramyxoviridae
    - Paramyxovirinae

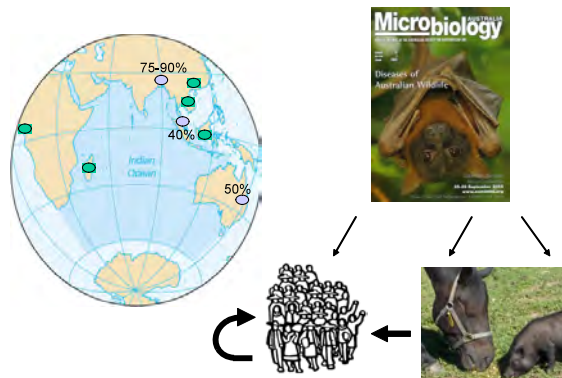


Eaton et al., 2006

26

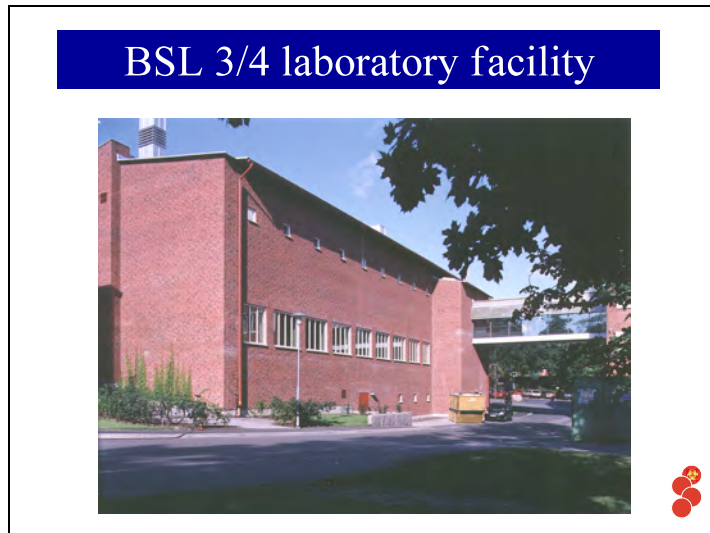
Lysbilde 27

## Reservoir / outbreaks

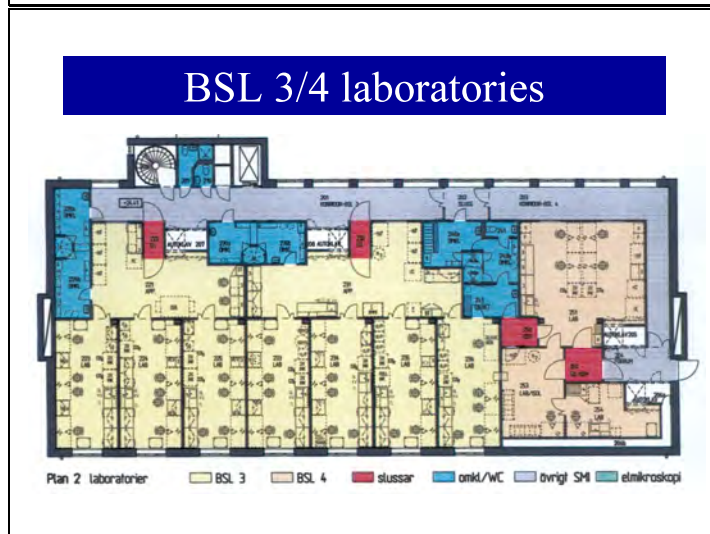


27

Lysbilde 28



Lysbilde 29



Lysbilde 30

### Diagnostics

National diagnostic resource

Diagnostic resource in Northern Europe

Resource for verification of biological warfare agents (BSL4)

24 h preparedness




Lysbilde 31

## Orthopoxvirus

Smallpox (Variola)  
Monkey pox

...other orthopox



Lysbilde 32


## Diagnostic methods

Isolation  
– cell culture (in close future also animals)

Molecular methods  
– conventional PCRs  
– Real-Time PCRs for VHF  
– Microarray  
– Pyrosequencing

Detection of antigens/antibodies  
– IFA, ELISA, NT, etc.

Electron microscopy



Lysbilde 33

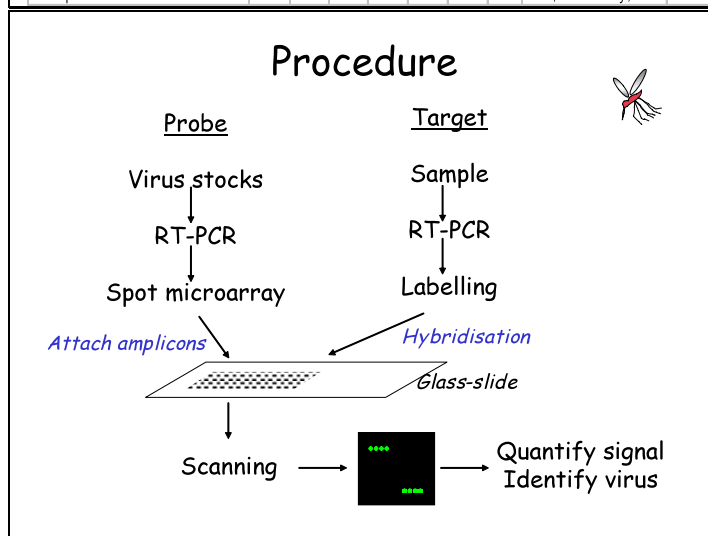
Viruses	IFA	E I A	NT	PCR	SEQ	VI	WB	EM
Crimean Congo HF	☘		☘	☘	☘	☘	☘	☘
Ebola virus	☘			☘	☘	☘	☘	☘
Marburg virus	☘			☘	☘	☘		☘
Lassa	☘			☘	☘	☘	☘	☘
New World Arena virus				☘	☘	☘		☘
Nipah	☘			☘	☘	☘		☘
Orthopox				☘		☘		☘
SARS CoV	☘		☘	☘	☘	☘	☘	☘



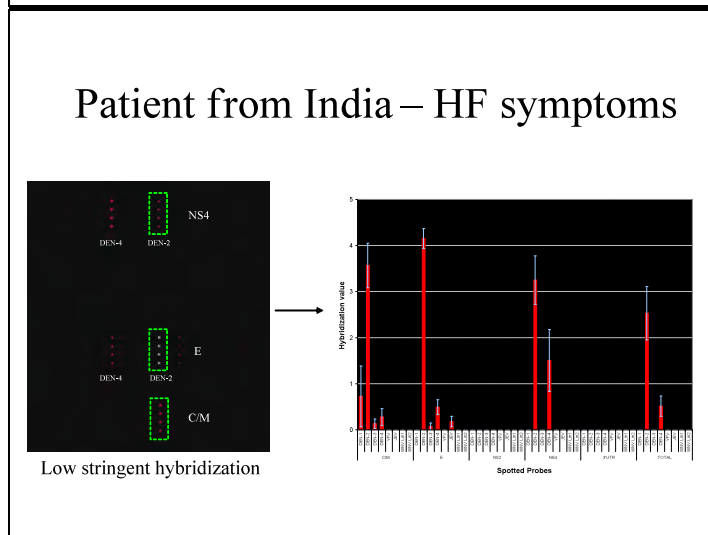
Lysbilde 34

Virus	IFA	EIA	NT	PCR	SEQ	VI	WB	Note
<b>P3</b>								
Alphavirus: Sindbis, Ockelbo		X	X	X	X	X		
Alphavirus: Ross River	X							
Hantavirus: PUU, DOB, SEO, HTN	X	X	X	X	X	X	X	Real-Time PCR
Hantavirus: TUL, KBR, TOP	X	X	X	X	X	X	X	
Hantavirus: AND, SN	X	X					X	
Toscana	X		X					
Sandfly Fever: Naples Sicilian	X		X					
<b>Avian influenza</b>								
West Nile	X			X	X	X		Real-Time PCR
Yellow fever	X	(x)	X	X	X	X		
Japanese Encephalitis	X		X	X	X	X		
Dengue 1-4	X	X		X	X	X		Real-Time PCR
Tick-Borne Encephalitis	X	X	X	X	X	X	X	
<b>SARS CoV</b>	X	X		X	X	X	X	
<b>P4</b>								
CCHFV		(x)		X	X	X		Real-Time PCR
Ebola		(x)		X	X	X		Real-Time PCR
Marburg		(x)		X	X	X		Real-Time PCR
Lassa				X	X	X		Real-Time PCR
RVFV				X	X	X		
Orthopox				X	X			RLB, microarray, EM

Lysbilde 35



Lysbilde 36



Lysbilde 37



Lysbilde 38



Lysbilde 39





Lysbilde 43



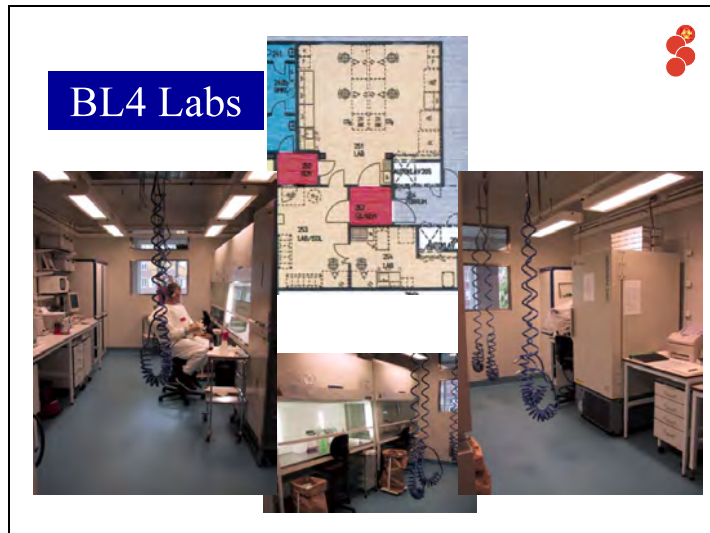
Lysbilde 44



Lysbilde 45



Lysbilde 46



Lysbilde 47



Lysbilde 48



Lysbilde 49



Lysbilde 50

### **Need of additional BSL 4 laboratories?**

- September 11
- "White powder"
- Bioterror

Lysbilde 51



National Institute of Infectious Diseases  
IRCCS Lazzaro Spallanzani  
Via Portuense, 292 - 00149 Rome

### **EURONET-P4** **European Network of P4 Laboratories**

01/01/2005 –

Project Leader: Dr Giuseppe Ippolito

Lysbilde 52

**EURONET-P4**

**General Objective:**

To enhance and maintain cooperation, communication and exchange of information among European BL4 laboratories, in order to enable a rapid, effective and coordinated response to health threats resulting from natural infection by class 4 agents or by their deliberate release.



**Partner Institutions:**

INMI I.R.C.C.S. L. Spallanzani, Rome, Italy  
Health Protection Agency, London, UK  
Philipps-Universitaet Marburg, Germany  
Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg, Germany  
Swedish Institute for Infectious Disease Control, Solna, Sweden


**Observers:**

Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit, Wien, Austria  
Institut Pasteur, Lyon, France  
Robert Koch-Institut, Berlin, Germany

Lysbilde 53

Home Page  
Description  
List of Members  
News  
Members Only  
Contact Us  
Links  
Guidelines



EURONETPH Network is a European Union project sponsored by the DG-SANCO Public Health program. The aims of this network are to enhance co-operation, communication and exchange of information between BSL 4 laboratories in Europe.

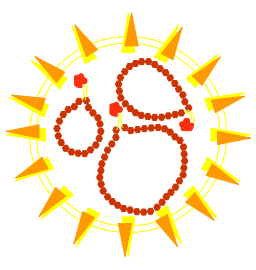
Lysbilde 54

**L3/L4 Laboratories in Europe**  
www.enivd.de




Lysbilde 55

Research



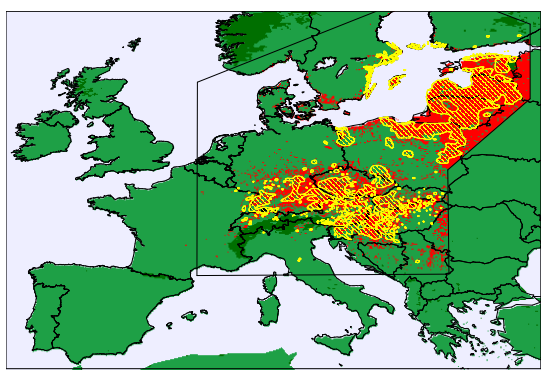
Virus replication  
 Virus assembly  
 Immunology  
 Innate immunity (e.g. NO, MxA)  
 Animal models  
 Pathogenesis  
 Markers of virulence  
 Vaccines  
 Antivirals  
 Molecular epidemiology

Focus on *Bunyaviridae*  
 and *Flaviviridae*




Lysbilde 56

Mapping the Risk of Tick-borne encephalitis by Use of Low-Resolution Remote-Sensing : Sweden  
**Satellite-derived predicted distribution of Tick-Borne Encephalitis compared with the recorded foci across Europe**



Randolph SE (2000), *Advances in Parasitology* 47, 217-243



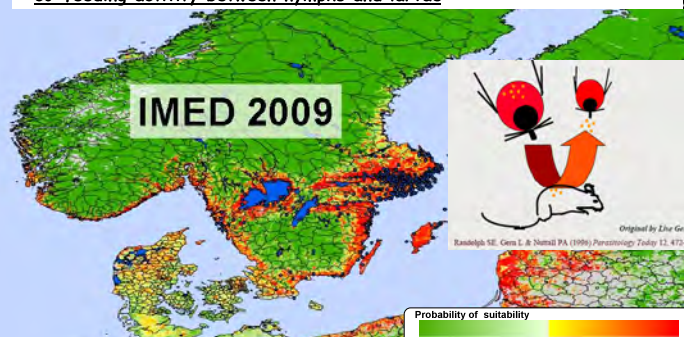
Lysbilde 57

Mapping the Risk of Tick-borne encephalitis by Use of Low-Resolution Remote-Sensing : Sweden

**What is the map/are the observed results good for?**

- Raised public awareness on TBE risk in particular (also predicted) areas
- Directed recommendations on TBE vaccination regionally

- Emphasizes - if observations and interpretations hold true - in particular the role of local climate on TBEV transmission between ticks i.e., limitations on co-feeding activity between nymphs and larvae



IMED 2009

Original by Liu Gern  
 Randolph SE, Gern L & Nethal PA (1996) *Parasitology Today* 12, 472-9



Lysbilde 58

### BSL-4 laboratory



Lysbilde 59

### BSL-4 isolator (outdoor)

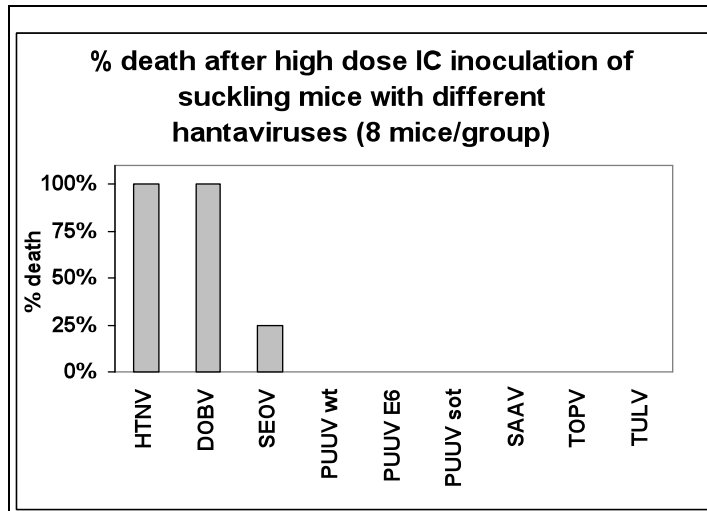


Lysbilde 60

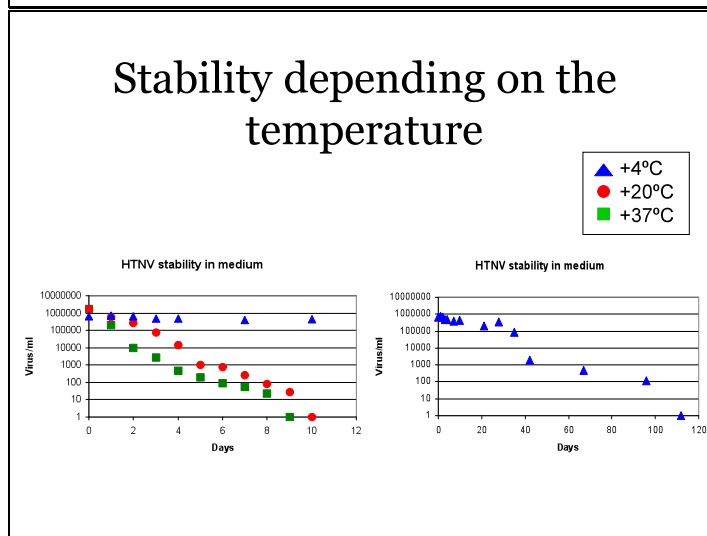
### Monkey (*Cynomolgus macaque*) Puumala hantavirus challenge model

		Monkey			
		# 25	# 53	# 59	NE patients
Clinical chemistry	Creatinine	-	+	+	85-100 %
	CRP	-	+	+	89 %
	NO	+	+	+	100 %
	Proteinuria	+	+	-	84-100
	Hematuria	+	+	-	38-85 %
Humoral responses	IgM	25'600	102'400	102'400	
	IgG	1'600	6'400	6'400	
	Neutralizing Ab	>10'240	>10'240	>10'240	
Cytokine responses	IL-1 $\beta$	-	-	+	33 %
	IL-6	+	+	+	100 %
	IL-10	+	-	+	87 %
	IL-12	-	-	+	na
	IFN- $\alpha$	+	-	-	na
	IFN- $\gamma$	-	-	+	47%
	TNF- $\alpha$	-	+	+	100 %

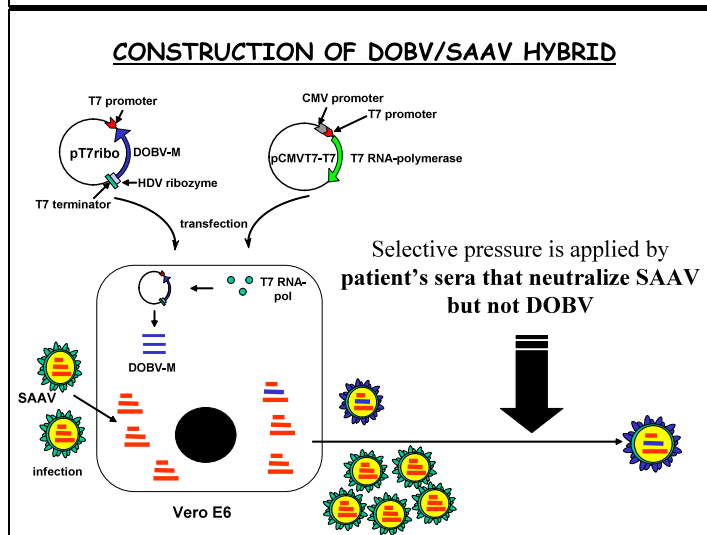
Lysbilde 61



Lysbilde 62



Lysbilde 63



Lysbilde 64



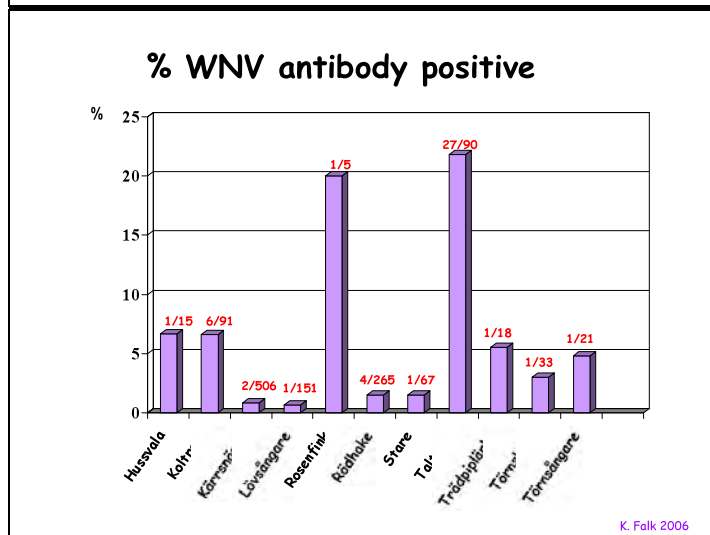
Lysbilde 65

### 103 species tested, 2000 samples

BERGFINK BJÖRKTRAST BLÅHAKE BLÅMES BOFINK BRUSHANE BUSKSKVÄTTA DOMHERRE DRILLSNAPPA DUBBELTRAST DUVHÖK EJDER ENKELBECASIN FISKTÄRNA FJÄLLABBA FJÄLLVRÅK FLODSÅNGARE GRANSÅNGARE GRAVAND GRÅ FLUGSNAPPARE GRÄSISKA GRÄSPÄRV GRÄTRUT GRÄSAND GRÄSHOPPÅNGARE GRÖNBENA GRÖNFINK GRÖNGÖLING GRÖNSISKA GRÖNSÅNGARE GULSPÄRV GULRILLA GÅRDSMYG GÖKYTA HALSBANDSFLUGSNAPPARE	HORNUGGLA HUSSVALA HÄMPLING HÄRMSÅNGARE HEKSÅNGARE JÄRNSPÄRV KATA KÖLTRAST KÖRNKNÄRR KRÄKA KRÄKA KÄRRSNÄPPA KÄRRSÅNGARE LADUSVALA LÖVSÅNGARE MINDRE FLUGSNAPPARE MINDRE KÖRNSNÄBB MORKULLA MOSNÄPPA MYRSNÄPPA NAKTERGÅL ORMVÅK PILFINK RINGENJA ROSENFINK ROSKARL RÖDBENA RÖDHÅKE RÖDSTJÄRT RÖDVIKETTRAST RÖRSÅNGARE SANDLOPARE SIDENSVANS SILVERTÄRNA SKEDAND	SKRATTMÅS SKÄRPIPLÄRKA SMÅSPOV SNATTERAND SNÖSPÄRV SPÄRVHÖK STARE STEGLITS STENKNÄCK STENSKVÄTTA STJÄRTAND STORSKÄRV STÖRRE HACKSPETT STÖRRE STRANDPIPARE SVART RÖDSTJÄRT SVARTHÄTTA SVARTVIT FLUGSNAPPARE SVARTMES SÅNGLÄRKA SÄDESÄRLA SÄVSPÄRV SÄVSÅNGARE TALGOXE TALTRAST TOPSVIRA TORNFALK TRÄDGÅRDSÅNGARE TRÄDPIPLÄRKA TÖRNSKATA TÖRNSÅNGARE VINTERHÄMPLING ÅNOSPILÄRKA ÄRTSÅNGARE
--	--	---

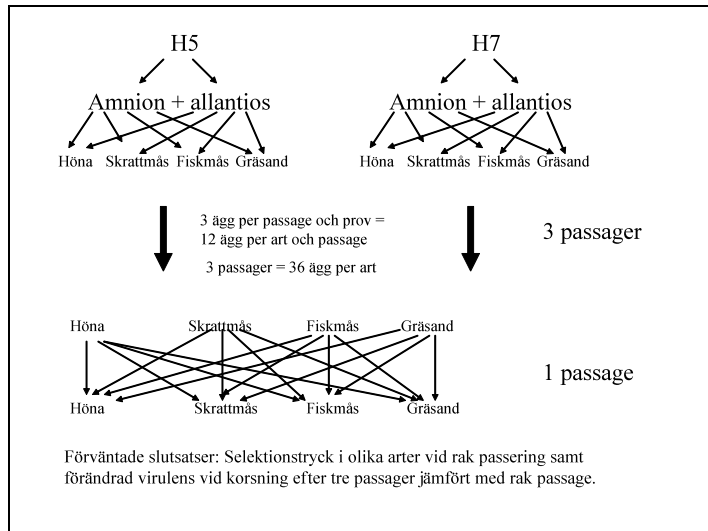
K. Falk 2006

Lysbilde 66





Lysbilde 70



Lysbilde 71



## Influenza A virus in ducks

Ottenby, Öland

Lysbilde 72




- The objective is to understand the ecology and evolution of the virus and the dynamics in the wild bird population
- Why sampling at Ottenby?  
It is located on one of the main flyways of migratory birds in Europe

Lysbilde 73

## Sampling


- Ducks are caught in a funnel trap where lure ducks and food attract other birds
- The birds are ringed, biometric data is taken (sex, age, weight)
- Cloacal swabs are collected from new birds, recaptured birds and lure ducks and are stored in virus medium at -70°C




Lysbilde 74

## Virus detection


Extraction of RNA







cDNA synthesis



Real time PCR amplification of Matrix gene and detection with SYBR Green



Positives sent for subtyping and RT-PCR for H5

Lysbilde 75

## Results of screening autumn 2007

Species	Number tested	Number positives PCR	%
Ducks (Mallards+ Shelduck)	321 (25 Sept 05)	51	15.9

Lysbilde 76

 **Tervise Arengu Instituut**  
National Institute for Health Development


***Detection of tickborne pathogens in tick populations in Estonia, Belarus and European part of Russia.***

Olga Katargina, PhD student  
National Institute for Health Development, Estonia

Lysbilde 77

***Tick-borne pathogens***

**Vectors: *Ixodes* species**




- **Tick-borne encephalitis virus (TBEV)**
  - Subtypes:  
Western/European (W-TBEV),  
Siberian (S-TBEV),  
Far-Eastern (FE-TBEV)
- ***Anaplasma phagocitophilum***
- ***Babesia* spp.**
- ***Borrelia burgdorferi sensu lato***

Diagram showing connections from the list to circled terms: TBEV (circled), HGA (circled), Human babesiosis (circled), and Lyme disease/Borreliosis (circled).


Lysbilde 78


**Chikungunya virus**



**preparedness  
and  
diagnostics**

Gunnel Lindegren  
Centre for Microbiological  
Preparedness (KCB)

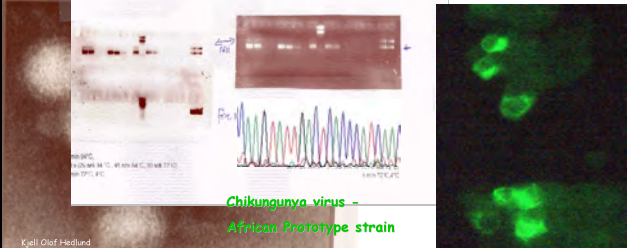
 SMITTSKYDDISINSTITUTET  
Swedish Institute for Infectious Disease Control

 Karolinska  
Institutet

Lysbilde 79

## Diagnostics

- No commercial diagnostic kits
- Virus from 1961!



Chikungunya virus - African Prototype strain

Free diagnostics!

Lysbilde 80

## Results so far...

- PCR POS - acute samples <6 days
- IFA IgG POS - convalescent samples

Samples	Resort	Symptoms	Acute	PCR	Conv.	IFA
-94	Malaysia	Mosquito bites	0 d	POS	/	/
-79	Mauritius	Arthralgia	3 d	POS	22 d	POS
-74	Mauritius	"	5 d	POS	18 d	POS
-56	Bali	Fever, rash, muscle pain	/	/	2m	POS
-47	Mauritius	Arthritis	/	/	2m	POS
-58	?	?	/	/	?	POS
-53	Mauritius	Arthralgia	/	/	4m	POS
?	?	Remaining cough	/	/	3m	POS

Lysbilde 81

## Why serology?

- Delayed onset of disease
- Sampling delayed
- Immune status



## Sykehusberedskap ved alvorlige vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner

Arne Broch Brantsæter, Oslo universitetssykehus, Ullevål, e-post: [Arne.Brantsaeter@uus.no](mailto:Arne.Brantsaeter@uus.no)

### *Innledning/bakgrunn:*

De fleste nye infeksjonssykdommer (emerging infections) er zoonoser. Noen er vektorbårne, skyldes virus og kan gi alvorlig sykdom. Flere av disse er også aktuelle ved overlagt spredning (bioterror/biologisk krigføring). European Network of Infectious Diseases (EUNID) definerer en ekstremt smittsom sykdom (highly infectious disease) som å være smittsom fra person til person, gi livstruende sykdom og representere en alvorlig fare for helsevesenet og samfunnet som nødvendiggjør spesifikke kontrolltiltak (1). Siden 2000 har det vært 9 importerte tilfeller av smittsom viral hemoragisk feber (VHF) i Europa. I årene etter 1997 har det vært fokus på høypatogen fugleinfluensa H5N1, men dødsfall hos mennesker har ikke vært rapportert i Europa. SARS ble i 2003 en alvorlig vekker for verden, grunnet evne til internasjonal spredning (33 bekreftede tilfeller i Europa) og høy smittsomhet på sykehus (2). Andre vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner kan også være alvorlige, inkludert Dengue feber, Hantavirus-infeksjon, Gul feber og encefalitter (for eksempel TBE), men er ikke smittsomme mellom mennesker og vil ikke bli omtalt her da de ikke krever beredskapstiltak i helseinstitusjoner i Norge.

### *Status i dag:*

I Norge har vi så langt ikke erfaring med behandling av pasienter med ekstremt smittsomme vektoroverførte/zoonotiske sykdommer som skyldes virus. Erfaringer fra andre europeiske land gjør imidlertid at vi også må være forberedt på dette. Mest sannsynlig vil slike pasienter komme til Norge etter utenlandsreise, men smitte kan også skje i laboratorium og som følge av bioterror. Overfor slike sykdommer er det nødvendig med raskt implementerte, ekstraordinære, forhåndsplanlagte tiltak. Sykehusenes beredskap må inkludere diagnostikk (klinisk og mikrobiologisk), behandling, smittevern (isoleringsrutiner/isolater, personlig beskyttelsesutstyr), logistikk (transport av prøver og pasienter) og varsling. En kritisk dårlig pasient med VHF vil by på en stor utfordring. Erfaringer fra andre vestlige land har vist at muligheten for slik sykdom blir tenkt på sent, noe som kan medføre risiko for smitte både på laboratorier og i kliniske avdelinger. Imidlertid kan mye oppnås med gode basale smittevernrutiner. Forskrift om biologiske faktorer angir klart hvilke tiltak som kreves for å beskytte arbeidstakere på laboratorier, mens det åpnes for mer fleksibilitet basert på risikovurdering ("de tiltak som finnes hensiktsmessig") i isolasjonsenheter. Sykehus som har luftsmitteisolat bør i første omgang benytte disse ved mistanke om ekstremt smittsom sykdom. Kliniske arbeid må organiseres på en måte som gjør at helsepersonell med direkte pasientkontakt får samme beskyttelse som laboratoriepersonell (3). EUNID anbefaler at visse virussykdommer behandles i en høysmitteavdeling (kfr tabell). I Norge finnes bare en slik avdeling, på Oslo universitetssykehus (OUS), Ullevål, som også har tilknyttet laboratorium (innslutningsnivå 4). Her utføres ved behov og i samarbeid med mikrobiologisk avdeling følgende diagnostikk/prosedyrer: inaktivering av virus før transport til annet laboratorium, inkubering av bakteriologiske prøver, PCR, ELISA, diverse hurtigtester, blodgass, hematologiske og biokjemiske analyser. Hensiktsmessigheten av overflytting fra andre sykehus bør vurderes i det enkelte tilfelle (4). I Oslo finnes en egen smitteambulans, men denne er neppe godt egnet til transport av en ekstremt smittsom, intensivkrevende pasient. NBC-senteret ved OUS, Ullevål, har landsfunksjon for NBC-skader og kan bidra med rådgivning og støtte ved sykdom forårsaket av biologiske agens som også er aktuelle ved bioterror. Smittskyddsinstituttet i Sverige utfører diagnostikk av hemoragisk feber-virus, og det er inngått avtale med et kurer-firmaet World Courier om transport av prøver.

	Details	Risk group*	Human-to-human spread	EUNID recommendations†	
				Minimum	Optimum
<b>Flaviviruses</b>					
Japanese encephalitis virus	Mosquito borne	3‡	None	Standard	..
West Nile virus	Mosquito borne	3	Yes, by blood transfusion	Standard	..
Central European tick-borne flaviviruses	Absettarov, Hanzalova, Hypr, and Kumlinge viruses	3	None	Standard	..
Yellow fever virus	Mosquito borne	3‡	None	Standard	..
Kyasanur Forest disease virus and Omsk haemorrhagic fever virus	Tick borne	4	Unknown	HLIU	..
Russian spring-summer encephalitis	Tick borne	4	Unknown	HLIU	..
<b>Arenaviruses</b>					
Lymphocytic choriomeningitis virus	Rodent borne	3	None	Standard	..
Junin virus	Argentine haemorrhagic fever	4 (3‡)	Unknown	HLIU	..
Lassa fever virus	..	4	Yes <sup>39</sup>	HLIU <sup>40</sup>	..
Guanarito virus	Venezuelan haemorrhagic fever	4	Yes <sup>39</sup>	HLIU <sup>40</sup>	..
Machupo virus	Bolivian haemorrhagic fever	4	Yes <sup>39</sup>	HLIU <sup>40</sup>	..
Sabiá virus	Brazilian haemorrhagic fever	4	Unknown	HLIU <sup>40</sup>	..
<b>Phleboviruses</b>					
Rift Valley fever virus	Mosquito borne	3	None	Standard	..
<b>Togoviruses</b>					
Venezuelan equine encephalomyelitis	Mosquito borne	3	None	Standard	..
Chikungunya virus	Mosquito borne	3	Yes, one suspected hospital-acquired infection by contact <sup>41</sup>	Standard	..
<b>Bunyaviruses</b>					
Hantaan viruses	Haemorrhagic fever with renal syndrome, and other Puumala, Seoul, and Sin nombre viruses	3	Yes <sup>34,42</sup>	Droplet	Airborne
Congo-Crimean haemorrhagic fever virus	..	4	Yes <sup>39</sup>	HLIU <sup>40</sup>	..
<b>Paramyxoviruses</b>					
Hendra and Hendra-like virus	Equine morbillivirus encephalitis	3	Unknown	Airborne	HLIU
<b>Rhabdoviruses</b>					
Vesicular stomatitis virus	..	3	Highly contagious by contact	Airborne	HLIU
<b>Filoviruses</b>					
Ebola virus	..	4	Yes <sup>39</sup>	HLIU <sup>40</sup>	..
Marburg virus	..	4	Yes <sup>39</sup>	HLIU <sup>40</sup>	..
<b>Other viruses</b>					
SARS-associated coronavirus	..	3	Yes	HLIU <sup>43,44</sup>	..
Prepandemic influenza virus	..	3	Yes	HLIU for the first human-to-human transmission cases, then refer to the national plan <sup>45,46</sup>	..
Small pox and other pox viruses	..	4 (2 for vaccine <sup>‡</sup> )	Yes <sup>39</sup>	HLIU <sup>40</sup>	..
Herpesvirus simiae (B)	..	3 or 4	Yes <sup>34,45</sup>	HLIU	..
<b>Giant viruses</b>					
Mimivirus	Hospital-acquired pneumonia <sup>47</sup>	3§	Unknown	Standard	Droplet

HLIU—High-level isolation unit. SARS—severe acute respiratory syndrome. \*As defined by the Centers for Disease Control and Prevention, WHO, and the European Community Directive.<sup>38</sup> †Note that most of the guidelines are based on a very small number of clinical cases and that level of evidence and grading are not necessarily accurate. ‡In vaccinated personnel. §Not an official classification, but we recommend this level because laboratory-acquired pneumonia has previously occurred.

Table 2: European Network of Infectious Disease (EUNID) recommendations for care of patients with known viral infections

Fra ref. (3)

### Referanser

1. Bannister B, Puro V, Fusco FM, et al. Framework for the design and operation of high-level isolation units: consensus of the European Network of Infectious Diseases. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 45-56.
2. Fusco FM, Puro V, Baka A, et al. Isolation rooms for highly infectious diseases: an inventory of capabilities in European countries. *J Hosp Infect* 2009; 73: 15-23.
3. Brouqui P, Puro V, Fusco FM, et al. Infection control in the management of highly pathogenic infectious diseases: consensus of the European Network of Infectious Disease. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 301-11.

Lysbilde 1

# Sykehusberedskap ved alvorlige vektoroverførte/zoonotiske virusinfeksjoner

Arne Broch Brantsæter

Strategimøte 5. november 2009

HELSE SIRDØY

ULLEVÅL universitetssykehuset

Lysbilde 2

The screenshot shows a BBC News article from January 29, 2009. The main headline is "Lassa fever man dies in hospital". The sub-headline reads: "A 66-year-old man being treated in hospital for Lassa fever has died." The article text states: "The patient, from east London, died following a sudden deterioration in his condition, said a spokesman from Hampstead's Royal Free Hospital. The man, who has not been identified, had been travelling in Nigeria and was admitted to hospital soon after returning to the UK on 6 January. Lassa fever was diagnosed on 22 January at the Hospital for Tropical Diseases. Next of kin have been informed." There is a small photograph of the Royal Free Hospital building. The page includes a navigation menu on the left with categories like Africa, Americas, Asia-Pacific, Europe, Middle East, South Asia, UK, Business, Health, Medical notes, Science & Environment, Technology, Entertainment, and Also in the news. There are also links for "E-mail this to a friend" and "Printable version".

Lysbilde 3

## Bakgrunn

- De siste år mye oppmerksomhet om nye ("emerging") infeksjoner
  - De fleste er zoonoser
  - Noen vektoroverførte
  - Mange skyldes virus
  - De fleste potensielt alvorlige
  - Eksempler: ebola 1976, fugleinfluensa fra 1997, sars 2003
  - Bioterror

HELSE SIRDØY

ULLEVÅL universitetssykehuset

Lysbilde 4


**Kriterier for behov for særlig beredskap ved smittsomme sykdommer**

Spektrum fra

- Alvorlig sykdom – lite smittsom til
- Mildere sykdom – svært smittsom

**og**

- Som krever raskt implementerte, ekstraordinære, forhåndsplanlagte tiltak for å begrense konsekvensene for individ, nærkontakter og folkehelsen

HELSE + SIKKERHET 

Lysbilde 5

**Høysmitte-”highly infectious disease”**

- Smittsom fra person til person
- Livstruende
- Alvorlig trussel for helsevesenet og samfunnet som nødvendiggjør spesielle kontrolltiltak


Hemoragisk feber, SARS, nye høypatogene influensavirus, XDR-TB, kopper og visse andre orthopoxvirus, andre nye høypatogene agens (inkl. bioterroragens, f.eks pest)

HELSE + SIKKERHET  

Lysbilde 6

**Zoonotiske virussykdommer med potensielle beredskapsmessige utfordringer i norske sykehus**


- Hemoragisk feber
- Sars
- Fugleinfluensa

HELSE + SIKKERHET 

Lysbilde 7

## Viktige elementer i beredskapsplaner

- Diagnostikk
  - Klinisk kunnskap/årvåkenhet (DD: gastroenteritt, malaria, sepsis etc)
  - Mikrobiologisk kapasitet (inkl.prøvetransport)
    - OUS, FHI, SMI
- Terapeutiske og profylaktiske
  - Tilgang på medikamenter/vaksiner
- Smittevern
  - Gode standardrutiner sikkerhetsnett
  - Innen institusjon og ved transport (ambulanse/fly)
  - Luftsmitteisolat om tilgjengelig
  - Vurder overflytning til OUS, Ullevål
  - Reservekapasitet (inkludert senger, smittevern/isolater, medikamenter)

HELSA SINDSFORT 

Lysbilde 8

## Høysmitteenheten- OUS, Ullevål



- 4 isolater for pasienter med høysmitte (P4)
- 6 luftsmitte (P3)
- P2 og P4 laboratorium




HELSA SINDSFORT 

Lysbilde 9

## NBC-senteret

- 2006 ABC-senteret opprettet som permanent senter
- Senere omdøpt til NBC-senteret (nukleær, biologisk, kjemisk)
- Lagt til Ullevål universitetssykehus HF (under akuttmedisinsk avdeling)

HELSA SINDSFORT 

Lysbilde 10

## **NBC-senteret: oppgaver**

- Landsfunksjon for NBC-skader
- Følge nasjonal og internasjonal utvikling
- Sikre nasjonal kompetansebygging
- Etablere nasjonale standarder for profylakse, diagnostikk og behandling
- FOU
- Rådgivning og støtte til andre sykehus, kliniske institusjoner og etater
- Undervisning

HELSJE + SINDHET 

Lysbilde 11

## **NBC-senteret: beredskap**


- Medisinsk konfereringsvakt er tilgjengelig for rådgiving 24 timer i døgnet
  - 22 11 91 24 (medisinsk intensiv)
  - 02770 (sentralbord OUS, Ullevål)
- Biologiske agens: Konfererer med infeksjonsmedisinsk bakvakt/NBC-personale ved behov

HELSJE + SINDHET 

Lysbilde 12

## **Konklusjon - vektoroverførte/ zoonotiske virusinfeksjoner**

- Hemoragisk feber representerer den mest sannsynlige beredskapmessige utfordring
- Diagnosen vil sannsynligvis stilles sent i forløpet
- Standardtiltak vil langt på vei beskytte mot smitte
- Høysmitteisolering og håndtering av laboratorieprøver mulig ved OUS, Ullevål

HELSJE + SINDHET 

## Påvisning av uvanlige og zoonotiske influensa virus hos mennesker

Olav Hungnes, Avd. for virologi, Folkehelseinstituttet [olav.hungnes@fhi.no](mailto:olav.hungnes@fhi.no)

### *Bakgrunn*

Influensavirus type A er en hyppig forekommende infeksjon hos mennesker og forekommer som sesongmessige epidemier, i vinterhalvåret i områder med temperert klima. Sammenliknet med den antigene variasjonen blant de typer A-influensavirus som forekommer hos andre arter, særlig hos akvatisk fugl, men også hos enkelte pattedyr, er mangfoldet begrenset hos mennesker og befolkningen vil mangle immunitet mot de fleste ikke-humane influensavirus. Når mennesker smittes med influensavirus fra dyr kan det i noen tilfeller føre til alvorlig sykdom, men som regel blir det lite eller ingen videre smitte. Men med noen tiårs mellomrom har influensavirus med helt eller delvis zoonotisk opphav ervervet evne til effektiv smitte mellom mennesker og forårsaket pandemisk influensa der viruset først har laget særlig store epidemier og siden etablert seg som det nye framherskende sesonginfluensaviruset, gjerne til fortrensel for tidligere sirkulerende sesonginfluensavirus.

Av to grunner er det derfor viktig å kunne påvise og identifisere influensavirus med zoonotisk opphav:


- For det første fordi de kan forårsake uvanlig og/eller alvorlig sykdom,
- For det andre fordi slike zoonoser kan representere det første trinn på veien til en influensapandemi.

### *Forutsetninger*

Oppdagelse av influensazoonoser avhenger av klinisk årvåkenhet, adekvat diagnostisk primærttesting, og fungerende referansetesting. God oversikt over influensasituasjonen hos husdyr og vilt samt god kommunikasjon mellom humanmedisin- og veterinær-sektorene er også viktig.

- Årvåkenhet hos klinikere: det er viktig at en i møte med pasienten er oppmerksom på muligheten for zoonotisk influensa, og hva slags omstendigheter som har økt risiko for slike zoonoser. Slik informasjon må også videregives når prøve går til diagnostikk.
- Adekvat diagnostisk primærttesting: Det er viktig at primærdiagnostikk gjøres med en test som har adekvat sensitivitet, men også tilstrekkelig diagnostisk "bredde" til at den fanger opp influensa A-virus som skiller seg vesentlig fra de som sirkulerer hos mennesker. Det finnes en rekke PCR-metoder som oppfyller disse kriteriene, men også noen som har dårligere evne til å fange opp ikke-humant influensavirus A.
- Fungerende referansetesting: Analyser som identifiserer uvanlige influensavirus er ressurskrevende og er ikke hensiktsmessige i primærdiagnostisk sammenheng. Det er viktig at de riktige materialene oversendes til nasjonalt og derfra til internasjonalt referanselaboratorium for identifisering og karakterisering, og at den nødvendige pasientinformasjonen følger med.
- Samarbeid med dyrehelse: Et godt samarbeid mellom dyrehelse- og folkehelsesiden på alle nivåer vil øke sannsynligheten for å kunne begrense, oppdage og håndtere zoonoser.

## Lysbilde 1


 folkehelseinstituttet

### Påvisning av uvanlige og zoonotiske influensa virus hos mennesker

Strategimøte om vektoroverførte / zoonotiske virusinfeksjoner  
5 november 2009

Olav Hungnes,  
Avd. for virologi, Folkehelseinstituttet  
[olav.hungnes@fhi.no](mailto:olav.hungnes@fhi.no)


## Lysbilde 2

 folkehelseinstituttet

### Bakgrunn

- Influenzavirus type A er en hyppig forekommende infeksjon hos mennesker og forekommer som sesongmessige epidemier, i vinterhalvåret i områder med temperat klima.
- Svært stor antigen variasjon blant influensa A-virus hos andre arter
  - særlig hos akvatisk fugl men også hos enkelte pattedyr
- befolkningen vil mangle immunitet mot de fleste ikke-humane influensavirus.
- Når mennesker smittes med influensavirus fra dyr kan det i noen tilfeller føre til alvorlig sykdom,
  - men som regel lite eller ingen videre smitte.
  - I noen tilfeller har syke mennesker vært første tegn på et problem på veterinærsiden


## Lysbilde 3

 folkehelseinstituttet

### Influenza A ecology

- All 15 HA and 9 NA subtypes, in numerous combinations, exist in birds, primary aquatic birds
- Permanent lineages exist in some mammals, many of those are probably recent introductions
- Consistent with bird migration patterns, one can discriminate between Eurasian/African viruses and viruses from the Americas
- Sampling of influenza viruses from wildlife is incomplete, both geographically and by species
- Despite substantial nucleotide substitution rates, animal influenza viruses are antigenically relatively stable

#### Distribution of Influenza A Hemagglutinin Subtypes in Nature



#### Distribution of Influenza A Neuraminidases in Nature

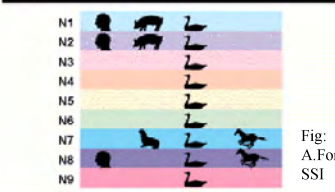



Fig:  
A.Fomsgaard,  
SSI

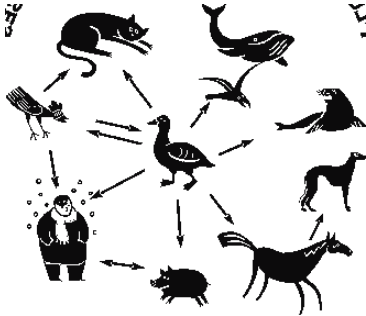


Lysbilde 4


 folkehelseinstituttet

## Influenza is an animal disease

- Human influenza is atypical




Lysbilde 5

 folkehelseinstituttet

## Pandemisk influensa

- Influenzavirus med helt eller delvis zoonotisk opphav kan erverve evne til effektiv smitte mellom mennesker
- Kan da forårsake pandemisk influensa
- særlig store epidemier
  - siden etablert seg som det nye framherskende sesonginfluenzaviruset,
  - gjerne til foretrekkelig for tidligere sirkulerende sesonginfluenzavirus.
- Av to grunner er det derfor viktig å kunne påvise og identifisere influensavirus med zoonotisk opphav:
  1. de kan forårsake uvanlig og/eller alvorlig sykdom
  2. slike zoonoser kan representere det første trinn på veien til en influensapandemi.


Lysbilde 6

 folkehelseinstituttet

## Forutsetninger

- Oppdagelse av influenzazoonoser avhenger av:
  - klinisk årvåkenhet,
  - adekvat diagnostisk primærttesting,
  - fungerende referansetesting.
- God oversikt over influensasituasjonen hos husdyr og vilt
  - god kommunikasjon mellom humanmedisin- og veterinær-sektorene er også viktig.

Lysbilde 7




folkehelseinstituttet

### Årvåkenhet hos klinikere:

- det er viktig at en i møte med pasienten er oppmerksom på:
- muligheten for zoonotisk influensa,
- hva slags omstendigheter som har økt risiko for slike zoonoser.
- Slik informasjon må også viderebringes når prøve går til diagnostikk.

Lysbilde 8




folkehelseinstituttet

### Adekvat diagnostisk primærttesting:

- primærdiagnostikk med en test som har adekvat sensitivitet
- OG
- tilstrekkelig diagnostisk "bredde" til å fange opp influensa A-virus som skiller seg vesentlig fra de som sirkulerer hos mennesker!
- Det finnes en rekke PCR-metoder som oppfyller disse kriteriene,
- men også noen som er dårligere til å fange opp ikke-humant influensavirus A.
  - Ringtest april 2009 verifiserte og avdekket evt problemer

Lysbilde 9




folkehelseinstituttet

### Fungerende referansetesting:

- Analyser som identifiserer uvanlige influensavirus er ressurskrevende og er ikke hensiktsmessige i primærdiagnostisk sammenheng.
- Viktig:
- at de riktige materialene oversendes til nasjonalt referanselaboratorium
  - og derfra til internasjonalt referanselaboratorium
- for identifisering og karakterisering
- at den nødvendige pasientinformasjonen følger med!


Lysbilde 10



folkehelseinstituttet

Hva er riktige prøver for referanselaboratoriet?

Lysbilde 11




folkehelseinstituttet

Referansetesting – innsending til referanselab

- Hva er formålet?
- Hva behøves for å oppnå hensikten?
- Hvordan fungerer det i praksis?

Lysbilde 12




folkehelseinstituttet

Referansetesting – innsending til referanselab

- Hva er formålet?

1. Overvåke influensavirus i Norge: forekomst og karakteristika
  - For nasjonale formål
  - For internasjonal overvåking og vaksine
  - For vedlikehold og utvikling av diagnostikk
2. Støtte til primærdiagnostikk – verifisering, referanseundersøkelse m.m.

Lysbilde 13




folkehelseinstituttet

## Referanselab

- **Identifikasjon av virus (også uvanlige)**
- **Monitorering av virusets egenskaper**
  - Resistens
  - Virulens (sykdomsfremkallende evne) og smittsomhet
  - Antigenisitet
  - Endringer som påvirker diagnostikken

Lysbilde 14




folkehelseinstituttet

## Referansetesting – innsending til referanselab

- Hva behøves for å oppnå hensikten?
- Representativt, ferskt utvalg av virus
  - "5 i uka" pr type (A, B) pr lab
    - Evt. pluss spesielle (alvorlig, mulig resistens, avvikende testresultat (fex sterk A+ men H1neg))
      - Ref.lab er ikke til for å verifisere alle vanskelige svake prøver
  - Forsøker også å få inn 'nøytralt' utvalg prøver med definert indikasjon og pasientinformasjon gjennom 'fyrtårnsystemet'
- Dyrkbart materiale ønskelig! (mange bakteriologiske formater er uegnet)
- Adekvat informasjon om pasient, prøve, analyseresultat

Lysbilde 15



folkehelseinstituttet

## Referansetesting – innsending til referanselab

- Hvordan fungerer det i praksis nå?
- Alt i alt passe mengde nå
  - Noen deler av landet svakere representert
  - Representative prøver?
    - Mye svake problemprøver
      - Lite nyttig for overvåkingen
  - Adekvat informasjon?
    - Informasjon som følger med varierer
      - Pasientinfo
      - Info om primærttestresultat (også for eksempel Ct-verdi i PCR)



folkehelseinstituttet

### Samarbeid med dyrehelse:

- Et godt samarbeid mellom dyrehelse- og folkehelsesiden på alle nivåer vil øke sannsynligheten for å kunne begrense, oppdage og håndtere zoonoser.
  - Kan også avdekke smitte hos dyr
  - Kan også dreie seg om smitte til dyr



## Overvåking av vektorbårne/zoonotiske virusinfeksjoner

Hans Blystad, *Avdeling for infeksjonsovervåking, Folkehelseinstituttet*

### *Innledning*

Insidens av vektoroverførte / zoonotiske virusinfeksjoner diagnostisert i Norge overvåkes gjennom meldingssystemet for smittsomme sykdommer (MSIS).

I tillegg rapporterer hver måned flesteparten av landets medisinsk-mikrobiologiske laboratorier gjennom et frivillig rapporteringssystem til Folkehelseinstituttets om antall positive prøver for ulike agens. I oversikten under er tilgjengelig data for dette rapporteringssystemet referert til som "Meldinger laboratoriediagnostikk".

Ved mistenkte tilfeller av hemoragisk feber eller rabies skal diagnostiserende lege i tillegg til melding til MSIS også per telefon varsle kommunelegen og Folkehelseinstituttet.

### Overvåkingsdata for de enkelte sykdommer:

#### *Nephropathia epidemica*

Nominativt meldingspliktig i MSIS siden 1981.

*Tabell 1. Nephropathia epidemica meldt MSIS 2006-2008 etter bostedsfylke ved diagnosetidspunkt*

Fylke	06	07	08	Fylke	06	07	08
Østfold	1	0	1	Rogaland	0	1	2
Akershus	1	9	5	Hordaland	0	0	0
Oslo	2	1	4	Sogn/Fjord	0	0	0
Hedmark	3	2	11	Møre/Roms	0	1	0
Oppland	4	2	6	Sør-Trøn.	0	0	0
Buskerud	1	1	1	Nord-Trøn.	0	1	0
Vestfold	0	0	1	Nordland	2	7	9
Telemark	3	1	2	Troms	0	1	0
Aust-Agder	3	3	3	Finnmark	0	0	0
Vest-Agder	2	4	5	<b>Totalt</b>	<b>22</b>	<b>76</b>	<b>50</b>

Meldinger laboratoriediagnostikk hantavirus 2008 (serologi): 44

#### *Bærplukkersyke (Ockelbo)*

Ikke meldingspliktig sykdom i MSIS.

Meldinger laboratoriediagnostikk 2008: 0

#### *Gul feber*

Nominativt meldingspliktig i MSIS siden 1975. Det er ikke rapportert tilfeller i MSIS.

#### *Chikungunyavirussykdom*

Ikke meldingspliktig i MSIS. Basert på informasjon fra diagnostiserende laboratorier er det de siste årene diagnostisert enkelte tilfeller av importert Chikungunyavirussykdom; 2006: 3 tilfeller (alle smittet Mauritius), 2007: 3 (alle smittet Sri Lanka) og 2008: 3 (smittet Madagaskar, India og Kenya).

#### *Rabies*

Nominativt meldingspliktig i MSIS siden 1975. Rabies er ikke påvist hos mennesker i Norge siden 1815.

### *Skogflåttencefalitt (TBE)*

Nominativt meldingspliktig i MSIS siden 1975 under sekkebetegnelsen ”encefalitt”. I perioden 1998-2008 er det til sammen meldt 36 tilfeller hvor pasienten er antatt smittet i Norge. Av disse er 29 pasienter meldt smittet i Agderfylkene, to i Vestfold og én i Telemark. I tillegg er det meldt ni tilfeller hvor pasienten er antatt smittet i utlandet; Østerrike (2 tilfeller), Danmark (2 tilfeller) og Latvia, Slovakia, Sverige, Tyskland og Ungarn (alle ett tilfelle).

*Tabell 1. Skogflåttencefalitt meldt MSIS 2004-2008 etter smittested*

<b>Smittested</b>	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>
Norge	2	3	3	13	9
- Aust-Agder		2	3	7	4
- Vest-Agder	2			4	5
- Vestfold		1		1	
- Telemark				1	
Utlandet	2	1	2		2
- Danmark	1	1			
- Latvia					1
- Slovakia					1
- Tyskland	1				
- Ungarn			1		
- Østerrike			1		
Ukjent				1	
<b>Totalt</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>14</b>	<b>11</b>

Meldinger laboratoriediagnostikk 2008: 12

### *Japansk encefalitt*

Nominativt meldingspliktig i MSIS siden 1975 under sekkebetegnelsen ”encefalitt”. I denne perioden er det til MSIS meldt 3 tilfeller av japansk encefalitt med smittested Filippinene (2 i 1998) og Thailand (1997)

### *Dengue feber*

Ikke meldingspliktig sykdom i MSIS, men Folkehelseinstituttet har overfor Helsedepartementet bedt om at sykdommen gjøres meldingspliktig.

To tilfeller av dengue hemoragisk feber er rapportert i Norge (1996 og 2008). Begge disse tilfellene var primærinfeksjon med dengueviruset.

Meldinger laboratoriediagnostikk 2008: 18

### *Hemoragisk feber*

Nominativt meldingspliktig i MSIS siden 1991. Det er ikke meldt tilfeller i MSIS.

### *West Nile feber*

Nominativt meldingspliktig i MSIS siden 1975 under sekkebetegnelsen ”encefalitt”. Det er ikke meldt tilfeller i Norge.

### *Nipah- og Hendravirus-infeksjoner*

Nominativt meldingspliktig i MSIS siden 1975 under sekkebetegnelsen ”encefalitt”. Det er ikke meldt om tilfeller i Norge.

### *Orfvirus sykdom*

Ikke meldingspliktig sykdom i MSIS

Meldinger laboratoriediagnostikk 2008: 9



Lysbilde 1

**Overvåking av vektorbårne /  
zoonotiske virusinfeksjoner**

Hans Blystad  
Folkehelseinstituttet

Strategimøte 5. november 2009

Lysbilde 2

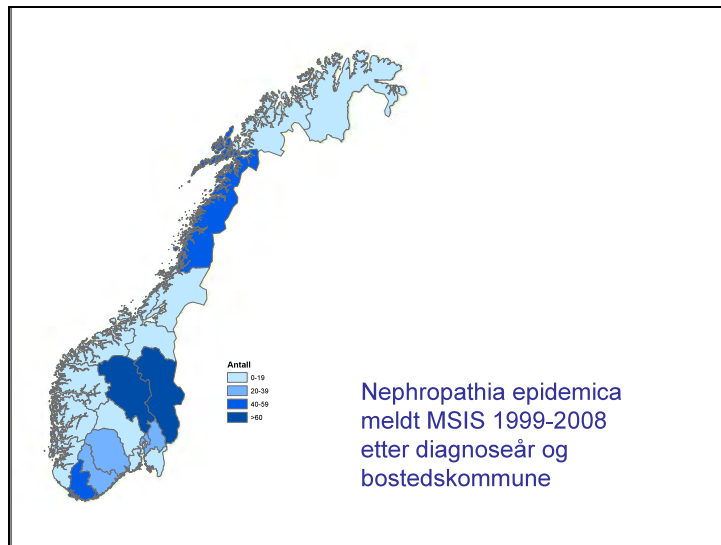
**Overvåkingssystemer**

- meldingssystemet for smittsomme sykdommer (MSIS)
- medisinsk-mikrobiologiske laboratorier gjennom et frivillig rapporteringssystem til Folkehelseinstituttets
- Varsling av enkeltsykdommer eller utbrudd

Lysbilde 3

<b>Meldingspliktig i MSIS</b>	<b>Ikke meldingspliktig i MSIS</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Nephropathia epidemica</li><li>• Skogflåttencefalitt (TBE)</li><li>• Japansk encefalitt</li><li>• Gulfeber</li><li>• Rabies</li><li>• Hemoragisk feber</li><li>• Vestnilfeber</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Denguefeber</li><li>• Bærplukkersyke (Ockelbosjukan)</li><li>• Chikungunyavirusykdom</li><li>• Nipah- og Hendravirus-infeksjoner</li><li>• Orfvirusykdom</li></ul>

Lysbilde 4



Lysbilde 5

Nephropathia epidemica meldt MSIS 2004-2008  
etter bostedsfylke ved diagnosetidspunkt

Fylke	2004	2005	2006	2007	2008
Østfold			1		1
Akershus	3	1	1	9	5
Oslo	2	2	2	1	4
Hedmark	10	8	3	26	11
Oppland	9	17	4	20	6
Buskerud	1	1	1	1	1
Vestfold	2	2			1
Telemark	4	9	3	1	2
Aust-Agder	3	4	3	3	3
Vest-Agder	1	4	2	4	5
Rogaland	1	1		1	2
Hordaland			1		
Sogn & Fjord.		1			
Møre & Roms.				1	
Nord-Trønd.	1			1	
Nordland	3	13	2	7	9
Troms	1			1	
<b>Totalt</b>	<b>41</b>	<b>64</b>	<b>22</b>	<b>76</b>	<b>50</b>

Lysbilde 6

- Tilfeller av utenlandssmittede  
skogflåttencefalitt per 31.12.2008
- Østerrike 2
  - Danmark 2
  - Latvia 1
  - Slovakia 1
  - Sverige 1
  - Tyskland 1
  - Ungarn 1

## Lysbilde 7

### Tilfeller av innenlands smittede skogflåttencefalitt i Norge per 4.11.09

Diag-noseår	Antall	Sannsynlig smittested
1998	1	Tromøy
1999	1	Tromøy
2000	1	Lyngdal
2001	0	-
2002	2	Mandal
2003	1	Søgne
2004	2	Farsund, Mandal
2005	3	Tromøy, Larvik
2006	3	Tromøy, Grimstad,
2007	13	Eydehavn, Homborsund, Arendal, Farsund, Grimstad, Vestfold, Telemark
2008	9	Tromøy, Arendal, Mandal
2009	5	Arendal, Farsund, Porsgrunn, Kr.sand
<b>Totalt</b>	<b>41</b>	

I tillegg så langt i 2009 4 rapporterte tilfeller med foreløpig ukjent smittested med bostedskommuner: Harstad, Lindesnes, Asker og Arendal

## Lysbilde 8

### Importerte vektoroverførte sykdommer til Norge

- **Japansk encefalitt:** 3 tilfeller med smittested Filippinene (2 i 1998) og Thailand (1997)
- **Gulfeber:** Ingen rapporterte tilfeller
- **Rabies:** Ikke påvist hos mennesker i Norge siden 1815
- **Hemoragisk feber:** Ingen rapporterte tilfeller
- **Vestnilfeber:** Ingen rapporterte tilfeller
- **Chikungunyavirusykdom:** 2006: 3 tilfeller (alle smittet Mauritius), 2007: 3 (alle smittet Sri Lanka) og 2008: 3 (smittet Madagaskar, India og Kenya)
- **Denguefeber:** 2 tilfeller av dengue hemoragisk feber er rapportert i Norge (1996 og 2008). Begge disse tilfellene var primærinfeksjon med dengueviruset. Meldinger laboratoriediagnostikk dengue feber 2008: 18



## Aktuelle og framtidige vaksiner

Hanne Nøkleby og Jann Storsæter

Avdeling for vaksine, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Bakgrunn: Foredraget kommer summarisk å handle om fire nye eller aktuelle vaksiner mot zoonotiske virusinfeksjoner med fokus på bruk i den norske befolkningen

1. **Japansk encefalitt (JE).** Japansk encefalitt er hovedsakelig en barnesjukdom i tropiske Sørøst-Asia. Sjukdommen skyldes et flavivirus og spredes av *Culex*-mygg. Virus sirkulerer mellom gris og sjøfugl, og periferisk forekommer spredning til menneske og hest. Risikoen for å smittes som vanlig turist angis til størrelsesorden 1 på en million, men øker om man overnatter på landsby i endemiske områder. Det finnes i EU (og snart i Norge - abstrakt skrives august 2009) en ny vaksine ved navn **Ixiaro**, som foreløpig bare er godkjent for bruk hos voksne. Den er en inaktivert helvirusvaksine som bygger på en neuro-attenuert JE-virusstamme SA-14-14-2 dyrket i Vero-celler. Vaksinen inneholder formalin og aluminium og gis i to doser med 4 ukers intervall. Varigheten av beskyttelse og nødvendigheten av boosterdosser er foreløpig ukjent (1). Barnedata er ventet neste år.
2. **Tick Born Encephalitis (TBE).** Dette er en sykdom som skyldes et flavivirus. Skogflåtten *Ixodes ricinus* er virusreservoar. I forbindelse med smitte til menneske fungerer gnagere og småvilt som mellomvert. Sjukdommen har til nå vært sjeldnere i Norge enn i Sverige, men den har nylig spredt seg til Bohuslän, og man har sett en økende forekomst også i Norge (hovedsakelig på sørlandskysten og i Telemark) (2). I Norge finnes vaksinene **TicoVac** og **TicoVac Junior**. De består av virus som er dyrket i kulturer av kyllingfosterceller (CEF-celler) og inaktivert med formalin og tilsatt aluminium. Vaksinen kan gis til personer fra ett års alder, men alvorlig encefalitt med sekvele ses nesten bare hos skolebarn og eldre. Man gir først to doser med mellom en og tre måneders intervall. Tredje dose gis etter fem til tolv måneder – før neste sommersesong. Senere boosterdosser gis hvert tredje til femte år resten av livet.
3. **Pandemisk influensa A (H1N1) variant.** Trippel reassortant influensa A (H1) viruser dukket opp og ble endemiske blant svin i amerikanske besetninger sent på nitti-tallet. Virusene inneholdt gene-element fra nord-amerikanske og europeiske svin, nord-amerikansk fugl, samt humant sesongvirus H3N2. Sporadiske tilfeller ble rapportert fra mennesker under årene 2005-2009 (3). Nylig under 2009 påviste man hos menneske en ny stamme (Swine-origin influenza A (H1N1)) med pandemisk potensiale. Vaksinen **Pandemrix** - som kommer å benyttes i massevaksinasjonsprogrammet i Norge - produseres i Dresden, Tyskland med tradisjonelle utprøvede metoder. Virus dyrkes på egg. Vaksinene leveres i multidoser og inneholder thiomersal som konserveringsmiddel. Vaksinene leveres sammen med et nytt adjuvans AS03, som består av en oil in water emulsjon med squalene og vitamin E – dette tillater kraftig reduksjon av antigeninnholdet i vaksinene. To doser anses nødvendig for beskyttelse, dosene gis med tre ukers mellomrom. Kliniske data foreligger foreløpig (august 2009) ikke for barn eller for gravide.
4. Sjukdommen **Dengue** forårsakes av flavivirus. Fire serotyper av denguevirus forekommer, og multiple serotyper sirkulerer samtidig i tropiske endemiske områder. Vaksineutviklingen har vært vanskelig pga fenomenet ”antibody-dependent enhancement of viral entry”. Den ubehagelige effekten av dette fenomen er at immunitet mot en dengue-serotype (enten pga naturlig smitte eller pga vaksinasjon)

kan predisponere et barn for en mer alvorlig sykdom når barnet eksponeres for en annen heterolog dengue-serotype, uten å gi klinisk beskyttelse (4). Det finnes i dag lovende data fra kliniske prøvninger med nye, sammensatte kandidatvaksiner som bygger på levende, attenuerte virus.

#### *Referanser*

1. Information från Läkemiddelsverket 3:2009:33-34
2. Semenza JC, Menne B. Climate change and infectious diseases in Europe. *Lancet Infectious Diseases* 2009 (June);9:365-375
3. Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. *NEJM* 2009;36:May 8
4. Huisman W, Martina BEE, Rimmelzwaan GF et al. Vaccine-induced enhancement of viral infections. *Vaccine* 2009;27:505-12

Lysbilde 1



folkehelseinstituttet

## Vektoroverførte / zoonotiske virusinfeksjoner

### Aktuelle og fremtidige vaksiner

Hanne Nøkleby  
Divisjon for smittevern  
Folkehelseinstituttet

Lysbilde 2




folkehelseinstituttet

## Japansk encephalitt

- Smitteområde Sørøst Asia
- Reservoar gris og vadefugl
- Smitte med culex-mygg
- Mennesket "tilfeldig offer"
- Liten risiko for turister (1 : 1 mill per måned)
  - Men øker ved overnatting på landet i endemisk område

Lysbilde 3




folkehelseinstituttet

## Japansk encephalitt – bruk av vaksine

- Inngår i barnevaksinasjonsprogram i Japan (siden 1954) og Korea i mange år
- Gjør at sykdommen nesten er forsvunnet
  - Men risikoen for turister på landet er like høy, siden mennesket ikke er hovedreservoar

Lysbilde 4




folkehelseinstituttet

### Vaksine mot japansk encephalitt før 2009

- Først japansk, så koreansk inaktivert vaksine
- Helvirus fremstilt ved dyrking av virus (Nakayama-stamme) på musehjerne
- Inaktivert, rensset (så langt det er mulig)
- Inneholder thiomersal, gelatin som stabilisator
- Tilgjengelig på spesielt godkjeningsfritak

Lysbilde 5




folkehelseinstituttet

### Bruk av JE-vaksine

- Begrensede indikasjoner pga bivirkninger
  - Allergiske reaksjoner, særlig rapportert i en periode på 1990-tallet. Batch-relatert?
  - Enkelte tilfeller av alvorlige nevrologiske reaksjoner, muligens knyttet til reaksjon på musehjerneprotein.
- Indikasjon: minst en måneds opphold utenfor storby i endemisk område
- Diskusjon om to eller tre doser
  - 2 tilstrekkelig i barnevaksinasjonsprogram, men 3 øker andelen serorespondere fra 80 til over 95 %

Lysbilde 6




folkehelseinstituttet

### Ny vaksine: Ixiaro

- Også inaktivert, helvirus
- Dyrket på veroceller
  - Adjuvans aluminiumhydroksyd
- 2 doser (dag 0 og 28)
- Foreløpig bare godkjent for voksne (ikke data fra personer under 18 år)



Lysbilde 7




folkehelseinstituttet

### Bivirkninger

- Lokalreaksjoner, hodepine, lett feber osv.
- Foreløpig ikke rapportert noen meget alvorlige / livstruende reaksjoner
- Utvide indikasjonen pga sikrere vaksine?

Lysbilde 8




folkehelseinstituttet

### TBE-vaksine

- Inaktivert virus dyrket på kyllingfosterfibroblaster
- Primærvaksinerings: 3 doser, 0 – 1(-3) måneder, 5 – 12 måneder (før neste flått-sesong)
- Bivirkninger: lokalreaksjoner, feber, uvelfølelse etc (sjelden)
- Vaksiner med MT: TicoVac og TicoVac junior (1 – 16 år)
- Encepur (spesielt godkjeningsfritak) har vært brukt når det ikke har vært mulig å skaffe TicoVac

Lysbilde 9




folkehelseinstituttet

### Hvem skal anbefales vaksine mot TBE?

- "Personer som skal oppholde seg i endemisk område og være mye ute i naturen"
  - Mellom-Europa
  - Baltikum
  - Stockholms skjærgård, Gotland, Øland
- Nordmenn med hytte i Bohuslän?
- Personer med hytte / bolig langs Agderkysten?
- Flere områder i Norge?
- NB! Ikke til alle som gjerne vil ha "flått-vaksine"!!!

Lysbilde 10




folkehelseinstituttet

### Dengue feber

- Vaksineutvikling vanskelig
  - ”antibody-dependent enhancement of viral entry” betyr at risikoen for alvorlig forløp blir høyere når man får infeksjon nr. 2 med annen type
  - Kan risikere det samme gjennom vaksiner
- Utfordring: utvikle vaksine som gir immunitet mot alle fire typene samtidig

Lysbilde 11




folkehelseinstituttet

### Dengevaksine

- Lovende tetravalente, levende vaksiner
- Vaksine med adenovirus som vektor gitt beskyttelse i Rhesus-aper
- Levende, svekket vaksine dyrket i cellekultur (ape-lunge) i klinisk utprøving
  - Vist sikkerhet om immunogenitet hos voksne (fase 1)
  - Også lovende resultater i studie på barn i Bangkok, men publisering av en studie med 7 forsøkspersoner sier noe om at det er langt frem!

Lysbilde 12




folkehelseinstituttet

### Tilgjengelig vaksine mot A(H1N1): Pandemrix

- Innhold pr dose:
  - 3,75 µg antigen
  - Adjuvans AS03, som består av skvalen, tocoferol og polysorbat
  - Thiomersal 5 µg
- Halv dose til barn under 10 år

Lysbilde 13




folkehelseinstituttet

### Datagrunnlag Pandemrix

- Modellvaksine med H5N1-virus testet på ca. 5000 personer
- Vaksiner med samme adjuvans testet på vel 40 000 personer
- Foreløpig data fra kliniske utprøvinger med aktuelle vaksine fra vel 350 personer, men vaksinen er gitt til nærmere 2000 personer i utprøvinger i høst

Lysbilde 14




folkehelseinstituttet

### Kliniske utprøvinger Pandemrix (H1N1)

- God immunrespons – over 90 % høyt titer etter 1 dose
- Noe mer bivirkninger enn med tradisjonell influensavaksine
  - Mer lokalreaksjoner
  - Mer feber / uvelfølelse
  - Ingen uventede / alvorlige reaksjoner i utprøvingene
- Særlig uttalt hos barn hvis de får "voksendose", men omtrent samme nivå som voksne med dagens doseanbefaling.


Lysbilde 15



folkehelseinstituttet

### Sikkerhet Pandemrix

- Fra kliniske utprøvinger
- Allerede sendt ut mellom 10 og 20 mill doser
- Vaksineringen har pågått siden midten av oktober og data vil komme fort
  - Intensivt overvåking av uønskede hendelser i mange land
- Hittil ingen meldinger om overraskende / alvorlige / dramatiske hendelser der vaksinen er sannsynlig årsak



folkehelseinstituttet

### Risikogrupper som får tilbud om de første vaksinedosene

- Gravide i 2. og 3. trimester.
- Personer med risiko for alvorlig sykdomsforløp i alderen 3-64 år
  - kroniske luftveissykdommer (inkludert astma med behov for stadig legemiddelbehandling eller innleggelser)
  - kroniske hjerte/karsykdommer,
  - nedsatt forsvar mot infeksjoner, uansett årsak
  - diabetes mellitus type 1 eller 2
  - kronisk nyresvikt, kronisk leversvikt
  - kronisk, nevrologisk sykdom eller skade
  - svært alvorlig fedme (BMI over 40 kg/m<sup>2</sup>)
- Helsepersonell med direkte kontakt med mulige influensapasienter

## Deltakere på Strategimøte 5.11.2009

Regine Barlinn	Akershus universitetssykehus
Silje B. Jørgensen	Akershus universitetssykehus
Trygve Tjade	Akershus universitetssykehus
Rikard Rykkvin	Folkehelseinstituttet
Ingeborg Aaberge	Folkehelseinstituttet
Hans Blystad	Folkehelseinstituttet
Susanne Dudman	Folkehelseinstituttet
Hanne Nøkleby	Folkehelseinstituttet
Preben Ottosen	Folkehelseinstituttet
Olav Hungnes	Folkehelseinstituttet
Per Sandven	Folkehelseinstituttet
Gunnar Hoddevik	Folkehelseinstituttet
Kirsti Vainio	Folkehelseinstituttet
Martin Steinbakk	Folkehelseinstituttet
Reidar Hjetland	Førde Sentralsjukehus
Liv Jorunn Sønstebø	Haugesund sjukehus Fonna
Einar Nilsen	Molde Sjukehus
Liisa Mortensen	Nordlandssykehuset
Ellen Holter	Rikshospitalet
Bjørn Odd Johnsen	Rikshospitalet
Sirkka Vene	Smittskyddsinstituttet
Åke Lundkvist	Smittskyddsinstituttet
Svein Arne Nordbø	St. Olavs Hospital
Elisebeth Harr	Stavanger universitetssjukehus
Pål Jenum	Sykehuset Asker og Bærum
Arne Vasli Søraas	Sykehuset Asker og Bærum
Helvi Holm Samdal	Sykehuset Buskerud, Drammen
Viggo Hasseltvedt	Sykehuset Innlandet, Lillehammer
Yngvar Tveten	Sykehuset Telemark
Nils Grude	Sykehuset Vestfold
Øystein H. Johansen	Sykehuset Vestfold
Anita Kanestrøm	Sykehuset Østfold, Fredrikstad
Sølvi Noraas	Sørlandet sykehus - Kristiansand
Arne Broch Brantsæter	Ullevål Universitetssykehus
Anne Grete Skar	Ullevål Universitetssykehus
Astrid Larsen	Ullevål Universitetssykehus
Dag Hvidsten	Universitetssykehuset Nord-Norge
Tore Jarl Gutteberg	Universitetssykehuset Nord-Norge
Peter A. Csango	Ålesund sjukehus/Unilabs Telelab



Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt  
Divisjon for smittevern  
Juni 2010

Bestilling:  
Nasjonalt folkehelseinstitutt  
Postboks 4404 Nydalen  
0403 Oslo  
Telefon: 21 07 82 00  
Telefaks: 21 07 81 05

ISBN 978-82-8082-415-8 trykt utgave  
ISBN 978-82-8082-416-5 elektronisk utgave  
Opplag: 100